

# АДЕНОМИОЗА

## ПРЕДСТАВИ И ВЪЗМОЖНОСТИ В СЪВРЕМЕННАТА ГИНЕКОЛОГИЧНА ПРАКТИКА



### Въведение

**д-р Ангел  
Налбански, гм**  
СБАЛАГ "Матчин  
дом", гр. София

Аденомиозата е доброкачествено заболяване на матката, при което ендометриални жлези и строма са патологично демонстрирани в миометриума. Жените, засегнати от аденомиоза, могат да имат абнормно маточно кървене, дисменорея, диспареуния или безплодие, но една трета от тях са асимптоматични. От години аденомиозата остава хистопатологична диагноза, поставена след хистеректомия при жени в перименопауза с обилно менструално кървене или болка в таза. През последното десетилетие обаче аденомиозата започна да се появява като диагноза и при млади жени във фертилна възраст благодарение на

сериозния напредък в техниките за образна диагностика. За съжаление, все още липсва обща дефиниция и класификация на това заболяване. Въпреки подобряването на диагностичните инструменти, информираността както сред пациентите, така и сред практикуващите гинеколози по отношение на аденомиозата все още е значително ниска. Освен това при някои пациенти аденомиозата съществува едновременно с други гинекологични състояния, като ендометриоза и миома на матката. Физиопатологичните механизми, включващи промени на половите стероидни хормони, възпаление, фиброза и невроангиогенеза, не са напълно разбрани. По отношение на терапевтичното поведение за аде-

номиозата няма международни насоки, които да се следват за хирургично или консервативно лечение.

### Патогенеза

Патогенните механизми в развитието на аденомиозата все още не са напълно изяснени, но през последното десетилетие нарастващ брой проучвания показват, че рецепторите на половите стероидни хормони, възпалителните молекули, ензимите на извънклетъчния матрикс, растежните фактори и невроангиогенните фактори играят основна роля за възникването и развитието на това заболяване.

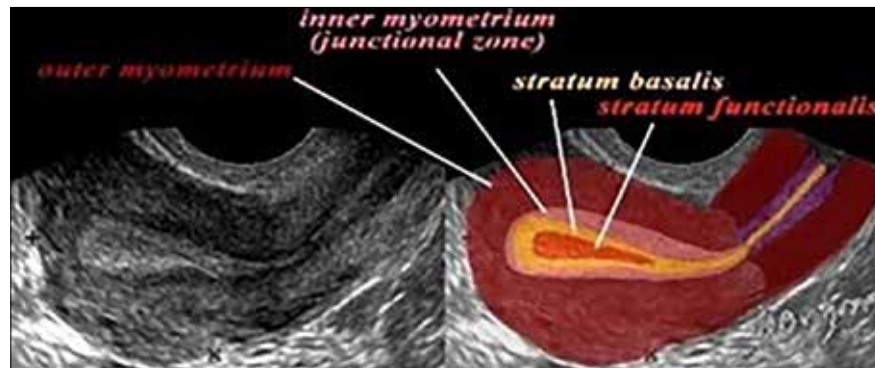
Според най-разпространената теория аденомиозата е резултат от инвазията на базалния ендометриум в миометриума през променена или прекъсната съединителна зона, която представлява високоспециализирана хормонално реагираща структура, разположена във вътрешната трета на миометриума. Молекуларните промени в еуопичния ендометриум изглеждат допринасят за миграцията и оцеляването на ектопичните ендометриални импланти в миометриума на маточното тяло. Въпреки че промени в апоптозата, реакцията на стероидни хормони и пътищата на екстрацелуларния матрикс са открити както в аденомиозните лезии, така и в нор-

малния ендометриум, основните механизми все още не са изяснени. В съвременното разбиране за аденомиозата се предполага, че ролята на увреждането и възстановяването на тъканите е първичен механизъм за миометриална инвазия.

Хроничните перисталтични миометриални контракции могат да индуцират непрекъсната микротравма на съединителната зона ендометриум/миометриум, причинявайки възпаление, което от своя страна води до локално повишено производство на естроген, предизвиквайки порочен кръг.

Генерира се механизъм за положителна обратна връзка и хронична хиперперисталтика, която се превръща в основа за развитие на аденомиозни лезии. Тази теория подчертава важността на тъканното увреждане на ниво ендометриум-миометриум и подкрепя общоприетата идея, че аденомиозата е свързана с постоянна травма: бременности и раждания, цезарово сечение и предишни операции на матката (миомектомия, пластични корекции, абразии на маточната кухина).

Друга теория за аденомиозата предполага, че заболяването възниква de novo от метаплазия на ембрионални или възрастни стволови клетки в миометриума. Интрамиометриалните ембрионални остатъци на Мюлеровите канали могат да претърпят метапластични промени в маточната стена на възрастни, което води до установяване на de novo ектопична ендометриална тъкан в стената на миометриума като аденомиозни огнища. Въпреки това хипотезата за диференциация на възрастни ендометриални и стромални стволови клетки, когато те се отлагат в миометриума



**Фигура 1:**  
Съединителна зона ендометриум/миометриум

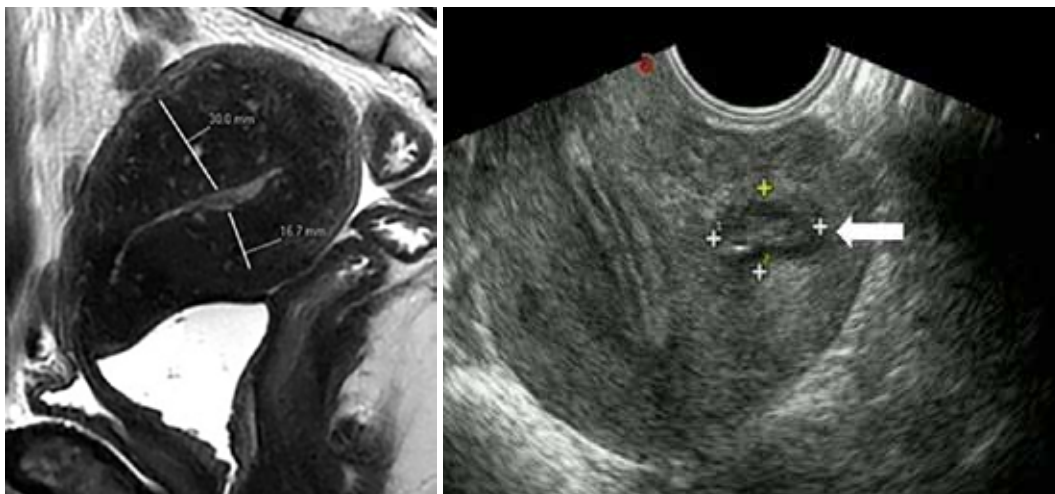
след ретроградна менструация, също трябва да се вземе предвид. В последните години *Chapron et al.* описва теорията за „инвазия отвън навътре“, като предполага миграцията на ектопични ендометриални клетки от ендометриозни лезии по сакроутериините връзки и перитонеума в савит Douglasi към миометриума. Тази теория се подкрепя от честото разпространение на задната фокална аденомиоза на външния миометриум, открита при пациенти с дълбока ендометриоза в областта зад матката, диагностицирани чрез ядрено-магнитен резонанс. След ретроградна менструация ектопичните ендометриални клетки може да имат потенциала да инфилтрират не само тазовите органи, но и стените на матката.

Независимо от това, патогенезата на аденомиозата все още е неясна и не може да бъде обяснена само от една теория, тъй като фенотипните прояви на заболяването са разнообразни и не са ясно дефинирани.

## Епидемиология

В исторически план аденомиозата е била откривана и доказвана при хистологични резултати след хистеректомия. В съвременната практика обаче, само малка група жени

се подлагат на хирургично лечение заради аденомиоза; по този начин от хистопатологията не може да се установи реалната епидемиология. Освен това въвеждането на нови образни техники позволява на гинеколозите да диагностицират заболяването без необходимост от хирургична интервенция. Така картината се променя и въпреки че профилът на най-често срещаните рискови фактори остава възраст над 40 години, многоплодие, предишно цезарово сечение или операция на матката, заболяването все по-често се диагностицира при млади жени, при пациентки с инфертилитет/стерилитет, както и при тези с болков синдром или анормални маточни кръвотечения. Допълнително трябва да се има предвид, че около една трета от пациентите с аденомиоза са асимптоматични. При жени, подложени на асистирани репродуктивни технологии (ARTs), наличието на доказана аденомиоза е 20 до 25%; при тези с анамнеза за ендометриоза, процентът варира от 20 до 80%. Данните от ултразвукови изследвания показват 18 до 23% наличие на аденомиоза в общата популация. Според получените хистологични диагнози след хистеректомия или миомектомия процентът достига над 30%. Въпреки това все още липсват еднакви диагностични кри-



**Фигура 2:**  
ЯМР и  
ултразвуков образ  
на аденомиоза  
(задна стена на  
матката)

тери и както в хистопатологията, така и в образната диагностика, за да се стандартизира диагнозата и да се получи реална представа за разпространението на аденомиозата сред жените.

## Диагностика на аденомиоза

### Хистология

Златният стандарт за поставяне на окончателната диагноза на аденомиозата винаги е бил хистологично изследване след извършване на хистеректомия. През 2009 г. *Weiss et al.* публикуват резултати, според които аденомиозата е случайна находка при жени, подложени на хистеректомия, а не причина за патологичната симптоматика, която тези пациенти описват в анамнестичен план. Състоянието обикновено се описва като наличие на ендометриални жлези и строма, разположени дълбоко в миометриума, свързани с гладкомускулна хиперплазия. Това се дължи на инвазията на миометриума от базалните жлези и строма с разрушаване на нормалната архитектура на миометриума. Въпреки

това честотата на диагностицирането на аденомиоза може да варира в широки граници сред различните патолози, тъй като няма единни критерии по отношение на дълбочината на инвазията и броя на огнищата, за да се постави диагноза, особено когато заболяването не е дифузно. В различни статии инвазия с повече от една трета дебелина на миометриума на матката се счита за поставяне на диагноза, докато в други миометриална инвазия над 4 mm е диагностична за аденомиоза. По отношение на хистологичната класификация аденомиозата се определя като фокална, когато огнищата са ограничени и са заобиколени от нормален миометриум. Когато ектопичната ендометриална тъкан в рамките на миометриума е заобиколена от хипертрофичен миометриум диагнозата е аденомиом. При дифузна аденомиоза ендометриалните жлези и строма се разпознават в целия миометриум.

Наличните критерии обаче не отчитат потенциално различния морфологичен външен вид на ектопичните клетки според етапа на клетъчна диференциация и менструалния цикъл или реакцията към хормонални

лекарства. В допълнение, резултатите от хистопатологичните изследвания са пристрастни, поради факта че в тези случаи всички жени са били подложени на хирургично лечение; следователно, това не представлява цялата популация от аденомиозни пациенти или всички възможни фенотипове.

## Образна диагностика

Развитието в последните години на образни техники, като ЯМР и трансвагинално ултразвуково изследване, създаде възможността гинеколозите да поставят диагноза аденомиоза при амбулаторен преглед, без необходимост от оперативни техники, както и да разпознават различните фенотипове на заболяването. След няколко опита за хистологична класификация, през 2012 г. *Kishi et al.* класифицират аденомиозата в четири подтипа според локализацията на ЯМР лезията във вътрешния или външния миометриум:

- Вътрешна
- Външна
- Интрамурална
- Неопределена

През 2014 г. *Grimbizis et al.* предложи клинична хистологична класификационна система, идентифицираща дифузна, фокална и кистозна аденомиоза. Съвсем наскоро *Bazot u Darai* предложиха три подтипа – вътрешна, външна аденомиоза и аденомиоми според характеристиките на MRI. За съжаление, все още няма единна система за класификация, тъй като са необходими допълнителни изследвания, за да се разбере

по-добре патофизиологията на заболяването, нейното начало и прогресия и интерпретацията на образните признаци според патогенните теории.

## Трансвагинална ултразвукова сонография

Това е образна техника от първа линия за диагностициране на аденомиоза, тъй като е широкодостъпна, сравнително евтина и много точна, ако се извършва от квалифициран гинеколог. Чувствителността за откриване на аденомиоза варира от 65 до 81%, а специфичността варира от 65 до 100%. Скорошен мета-анализ, обединяващ резултатите от осем проучвания, показва, че двуизмерната ехография има чувствителност и специфичност съответно от 83.8 и 63.9%, а за триизмерната ехография обобщената чувствителност и специфичност за всички комбинирани характеристики на изображението са 88.9 и 56.0%. Наскоро беше разработена единна стандартизирана система за отчитане на ултразвукови находки за аденомиоза чрез използване на критериите за морфологична сонографска оценка на матката (MUSA). Според тези критерии типичните ултразвукови характеристики, които трябва да се вземат предвид, за диагностициране на аденомиоза са описани както следва: асиметрично удебеляване на стените на матката, интрамиометриални кисти или хиперехогенни „островчета“ (или и двете), ветрилообразно засенчване на миометриума, миометриални ехогенни субендометриални линии и пъпки, транслезиионна васкуларност

и неправилна или прекъсната зона на свързване. Въпреки това има малко налични доказателства, свързващи ултразвуковите характеристики с хистопатологията, въпреки че различните сонографски характеристики могат да се обяснят с относителния дял на ендометриалните жлезисти структури, ендометриалната строма и хипертрофичните мускулни елементи.

Скоро предложена система за описание на аденомиоза (*Van den Bosch u de Bruijn et al.*) включва описанието на местоположението на заболяването (предно, задно, ляво странично, дясно странично и фундално), класификация на лезиите като фокални или дифузни, наличие или липса на интралезиионни кисти, засягане на миометриалния слой (свързваща зона, миометриум и серозно засягане), степен на заболяването (<25%, 25-50% и >50% от обема на матката, засегнат от аденомиоза) и размер на лезията. Подобен подход би помогнал за стандартизиране на ултразвуковото описание на аденомиозата; въпреки това има някои ограничения, за да бъде напълно приложен в клиничната практика. Например, измерването на обема на матката, засегнат от заболяването, е трудно да бъде обективно оценено. Освен това системата трябва да бъде валидирана и да бъде съпоставена с клиничната находка. Всъщност друг основен проблем е определянето на тежестта на заболяването и идентифицирането на тези характеристики, които правят клинично по-тежка аденомиоза. *Naftalin et al.* показват положителна връзка между броя на ултразвуковите характеристики на аденомиозата и тежестта на менструалната болка, но няма налични доказателства кои характеристики са важни

от клинична гледна точка. Наскоро беше предложена точкова система за определяне на тежестта на аденомиозата; по подобен начин *Tellum et al.* разработват и предлагат клиничен модел за прогнозиране на заболяването чрез използване на най-подходящите характеристики. Тези модели обаче трябва да бъдат външно валидирани и повече клинично значими проучвания трябва да подкрепят тяхната надеждност.

## Магнитен резонанс

ЯМР диагностицирането на аденомиозата е основно свързано с удебеляването на зоната на свързване, но също така включва преки и косвени признаци за наличие на ендометриални жлези в миометриума и хипертрофия на гладкомускулни клетки. Типичната аденомиоза се появява като неправилно демаркирана слабосигнална област на интензитет върху T2-претеглени изображения, представлящи хиперплазията на гладката мускулатура и хетеротопната ендометриална тъкан. T2-претеглените последователности играят ключова роля за ЯМР диагностика на аденомиоза, тъй като те подчертават зоната на свързване, която обикновено има увеличена дебелина. Освен това при T2-претеглен ЯМР, малки области с висок интензитет на сигнала се отнасят до ектопичен ендометриум, а също могат да бъдат открити и малки интрамиометриални кисти. Въпреки това T1-претеглените последователности също допринасят за диагнозата, тъй като са полезни при идентифициране на огнища с висок интензитет на сигнала, представляващи области на кръвоизлив. Откриването на ярки хеморагични

огнища има висока положителна прогностична стойност (95%) за диагностика на аденомиоза, но ниска чувствителност (47.5%). Често срещаният вид на аденомиозата е разширена, асиметрична матка, където аденомиотичната тъкан е разположена главно в задната стена или във фундуса. Най-честата находка за диагностициране на аденомиоза е удебеляването на свързващата зона и са предложени няколко критерия (свързваща зона най-малко 8-12 mm, максимално съотношение свързваща зона/общ миометриум над 40% и разлика между максимума и минимума дебелина над 5 mm); дебелина над 12 mm изглежда силно вероятна за аденомиоза. Въпреки това резултатите са противоречиви, тъй като свързващата зона може да се промени въз основа на хормоналния статус (състояние след менопауза и използване на хормонална контрацепция) и фазата на менструалния цикъл. По време на менструация матката може да се представи с изразено удебеляване на свързващата зона, имитиращо аденомиоза; следователно, ЯМР оценките трябва да се извършват за предпочитане в късната пролиферативна фаза. Освен това често срещан проблем, който трябва да се има предвид, е причинен от преходни маточни контракции, които могат да имитират или T2-претеглени хипоинтензивни ленти, перпендикулярни на свързващата зона, или фокално удебеляване на свързващата зона. В тези случаи повторението на ЯМР може да помогне за разграничаване на физиологично състояние от аденомиоза.

Свързваща зона под 8 mm обикновено позволява на клиницистите да изключат наличието на аденомиоза, докато измерване между 8 и 12 mm предполага сериозна възможност за наличие на аденомиоза. Друг кри-

терий, който трябва да се вземе предвид, е разликата между максималната и минималната дебелина на свързващата зона с размери повече от 5 mm.

Според последните данни в литературата изобразяването на аденомиоза при ЯМР има сборна чувствителност от 0.77, специфичност от 0.89, положителен коефициент на вероятност от 6.5 и отрицателен коефициент на вероятност от 0.2 за всички подтипове, показвайки по-добри резултати в сравнение с тези на трансвагиналната ехография. Въпреки това ЯМР трябва да се счита за образна техника от втора линия и трябва да се извършва от експерти рентгенолози.

## Аденомиоза и съпътстващи заболявания

Аденомиозата често съществува едновременно с други гинекологични заболявания като ендометриоза и миома на матката. В 15 до 57% от случаите маточните лейомиоми и аденомиозата съществуват едновременно и жените с двете състояния е по-вероятна да съобщават за болков синдром в областта на малкия таз. Резултатите от проучване върху жени, подложени на хистеректомия показват, че жените с лейомиома и аденомиоза са по-склонни да съобщават за дисменорея, диспареуния и нециклична тазова болка в сравнение с жени само с лейомиоми.

Аденомиозата и ендометриозата споделят редица характеристики, така че в продължение на много години аденомиозата се нарича вътрешна ендометриоза. Въпреки това в съвременната гинекологич-

на практика, те се считат за две различни единици поради специфични патогенни пътища и клинично представяне, въпреки че често съществуват едновременно при едни и същи пациенти.

## Аденомиоза и фертилитет

Аденомиозата се счита за типично състояние на матката при много раждали жени, въпреки че все повече доказателства предполагат връзка с безплодието и репродуктивната недостатъчност. В скорошно проучване на безплодни жени, разпространението на аденомиоза е около 24% при жени над 40 години и около 22% при жени под 40 години. Този процент се увеличава до 38.2% в случаите на повтаряща се загуба на бременност и до 34.7% при претрешен неуспех на АРТ. Понастоящем безплодието се счита за една от възможните клинични прояви на аденомиозата и са предложени няколко теории за обяснение на основните механизми. Анормалният маточно-тубарен транспорт изглежда е важен механизъм, водещ до безплодие и се дължи на анатомично изкривяване на маточната кухина, но също и до нарушена маточна перисталтика и транспорт на сперматозоиди. Вътрешният миометриум и по-специално свързващата зона, се представят с дисфункционална хиперперисталтика и повишено вътрематочно налягане. В допълнение, при наличие на аденомиоза ултразвуковите аномалии на миометриума причиняват нарушение в нормалния контрактилитет на миоцитите, с последваща загуба на нормална контрактилност.

При безплодни жени с аденомиоза еутопичният ендометриум показва голямо разнообразие от молекулярни промени, причиняващи променена възприемчивост. Това включва променен път на полови стероидни хормони, повишени възпалителни маркери и оксидативен стрес, намалена експресия на имплантационни маркери, липса на експресия на адхезия молекули и променена функция на гена за ембрионално развитие (НОХА 10), причинявайки увреждане на имплантацията при жени с аденомиоза. Всички тези доказателства подкрепят отрицателния ефект на аденомиозата върху репродуктивния резултат; важно е обаче да се определят строги критерии за различна диагностика и класификация на аденомиозата, за да се проектират и след това да се сравнят хомогенни изследвания. Това би позволило на клиницистите да оценят дали тежестта и степента на заболяването имат допълнителен отрицателен ефект и да определят терапевтичните възможности за подобряване на плодовитостта при пациенти с аденомиоза.

## Терапевтични възможности при аденомиоза

Аденомиозата има силно отрицателно въздействие върху качеството на живот на жените поради неправилни маточни кръвотечения и болков синдром. Това налага изготвяне на доживотен план за поведение при тези пациентки. Изборът зависи от възрастта на жената, репродуктивния статус и клиничните симптоми. Досега обаче са проведени малко клинични проучва-

ния, фокусирани върху медицинско или хирургично лечение на аденомиоза и понастоящем няма налични лекарства, специфично насочени към лечение на аденомиоза. И тъй като заболяването все по-често се диагностицира при млади жени с репродуктивно желание, консервативните методи на лечение трябва да бъдат предпочитан подход.

Хирургичното лечение остава спорна тема, но минимално-инвазивните хирургични техники трябва да се извършват в специфични случаи, като се информира пациентката за потенциалните рискове в случай на бременност. Консервативните хирургични възможности включват аблация на ендометриума, хистероскопска резекция на ендометриума и аденомиома, лапароскопска резекция на аденомиоза, високоинтензивна фокусирана ултрасонография и емболизация на маточните артерии. Все още обаче липсват солидни доказателства в подкрепа на резултатите от консервативното хирургично лечение на аденомиозата. Като крайна възможност за оперативно лечение все още остава хистеректомията.

Според патогенните механизми, няколко медицински хормонални и нехормонални лечения се използват не по предназначение (offline терапия) за овладяване на болка и кръвене.

Употребата на прогестини се подкрепя от антипролиферативния и противовъзпалителен ефект и гестудуализация и след това атрофия на ендометриалната тъкан, което води до значително намаляване на кръвенето. Наскоро рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване на гуаногест, прилаган ежедневно в продължение на 16 седмици при жени

с аденомиоза, показва значително намаляване на болката и извънменструалните кръвотечения при жени с аденомиоза. Втрематочната система, освобождаваща левоноргестрел (LNG-IUS), също е ефективно, обратимо и дългосрочно лечение, използвано успешно за лечение на аденомиоза. Резултатите показват, че намалява менструалното кръвене, болката и обема на матката и има общо удовлетворение при над 70% от пациентките.

## Заклучение

През последното десетилетие е постигнат значителен напредък в разбирането и лечението на аденомиозата. Аденомиозата се е превърнала в клинична единица, а не просто в хистологична диагноза и може да бъде идентифицирана чрез неинвазивни техники за изобразяване. Все повече доказателства показват включените патогенни механизми и потенциалните медицински лечения.

Въпреки това все още съществува спешна нужда от единен и споделян профил на диагностични критерии и система за докладване както в различната диагностика, така и в хистологията, за да се идентифицират всички клинични и образни фенотипове на аденомиозата. Това е първата стъпка за споделяне на общ език между учени и клиницисти, които биха ползвали едни и същи диагностични критерии. Това би позволило на клиницистите да проектират и извършат методологично добре проведени проспективни проучвания за разпространението на аденомиоза, гинекологични съпътстващи заболявания, ефективност на медицинско или хирургично лечение. ■