

Предикция аденомиоза у больных с миомой матки

С.В. Шрамко¹, В.Н. Зорина², А.Е. Власенко¹, М.А. Сабанцев^{✉3}

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

²ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 им. Г.П. Курбатова», Новокузнецк, Россия

Аннотация

Цель. Определить клинико-anamnestические и иммунологические предикторы аденомиоза путем разработки прогностической модели миомы матки в сочетании с аденомиозом.

Материалы и методы. Ретроспективное одноцентровое исследование выполнено в условиях ГАУЗ «НГКБ №1 им. Г.П. Курбатова» с 2012 по 2019 г. В модель включены 284 женщины с гистологически подтвержденной миомой матки, из них в 34,9% (99/284) – миома сочеталась с аденомиозом и в 65,1% (185/284) – миома матки являлась «изолированной». Для построения математической модели использовалась логистическая регрессия.

Результаты. Предикторами аденомиоза у больных с миомой матки установлены возраст 43 года и старше, сопутствующая гиперплазия эндометрия, хронические воспалительные заболевания шейки матки, менометроррагия, наличие родов, патология эндометрия в анамнезе, варикозная болезнь вен нижних конечностей, аппендэктомия в анамнезе, содержание в сыворотке крови лактоферрина более 1,8 мг/л, интерлейкина-6 – более 2,8 пг/мл. Точность модели – 91%, чувствительность – 90%, специфичность – 92%, прогностическая ценность положительного результата – 85%, прогностическая ценность отрицательного результата – 94%.

Заключение. Установленные предикторы аденомиоза позволяют клиницистам прогнозировать риск развития и наличие аденомиоза у больных с миомой матки, облегчая выбор эффективной тактики лечения.

Ключевые слова: аденомиоз, миома матки, предикторы аденомиоза

Для цитирования: Шрамко С.В., Зорина В.Н., Власенко А.Е., Сабанцев М.А. Предикция аденомиоза у больных с миомой матки. Гинекология. 2023;25(1):49–54. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201802

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Prediction of adenomyosis in patients with uterine fibroids

Svetlana V. Shramko¹, Veronika N. Zorina², Anna E. Vlasenko¹, Maksim A. Sabantsev^{✉3}

¹Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

²State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia;

³Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital №1, Novokuznetsk, Russia

Abstract

Aim. To determine the clinical, anamnestic, and immunological predictors of adenomyosis by developing a prognostic model of uterine fibroids with concomitant adenomyosis.

Materials and methods. A retrospective single-center study was conducted at Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital №1, from 2012 to 2019. The model included 284 women with histologically confirmed uterine fibroids, of which 34.9% (99/284) were fibroids with adenomyosis and 65.1% (185/284) were “isolated” uterine fibroids. Logistic regression was used to develop the mathematical model.

Results. Predictors of adenomyosis in patients with uterine fibroids have been established: age 43 years and older, concomitant endometrial hyperplasia, chronic inflammatory diseases of the cervix, menometrorrhagia, history of childbirth, history of endometrial disorders, varicose veins of the lower extremities, history of appendectomy, blood serum lactoferrin of more than 1.8 mg/L, interleukin-6 levels more than 2.8 pg/mL. The model has an accuracy of 91%, a sensitivity of 90%, a specificity of 92%, a positive predictive value of 85%, and a negative predictive value of 94%.

Conclusion. The established predictors of adenomyosis allow for predicting the risk of adenomyosis in patients with uterine fibroids, facilitating effective treatment choices.

Keywords: adenomyosis, uterine fibroids, adenomyosis predictors

For citation: Shramko SV, Zorina VN, Vlasenko AE, Sabantsev MA. Prediction of adenomyosis in patients with uterine fibroids. Gynecology. 2023;25(1):49–54.

DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201802

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сабанцев Максим Андреевич** – врач – акушер-гинеколог, зав. отд-нием ГАУЗ «НГКБ №1 им. Г.П. Курбатова». E-mail: Dr.Sabantsev@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7104-1852

Шрамко Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: shramko_08@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1299-165X

Зорина Вероника Николаевна – д-р биол. наук, зам. дир. по научной работе ФГУП Гос.НИИ ОЧБ. E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru; ORCID: 0000-0001-9183-7663

Власенко Анна Егоровна – канд. техн. наук, преподаватель каф. кибернетики и информатики НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6454-4216

✉ **Maksim A. Sabantsev** – Obstetrician-Gynecologist, Kurbatov Novokuznetsk City Clinical Hospital №1. E-mail: Dr.Sabantsev@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7104-1852

Svetlana V. Shramko – D. Sci. (Med.), Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: shramko_08@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1299-165X

Veronika N. Zorina – D. Sci. (Biol.), State Research Institute of Highly Pure Biopreparations. E-mail: v.n.zorina@hpb.spb.ru; ORCID: 0000-0001-9183-7663

Anna E. Vlasenko – Cand. Sci. (Techn.), Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6454-4216

Введение

Аденомиоз – заболевание миометрия с неизвестной распространенностью и патогенезом, обусловленное проникновением эктопического эндометрия в окружающий миометрий с его последующей гиперплазией или без таковой [1]. Из всего множества теорий патогенеза, существующих на сегодняшний день, ни одна не может обосновать нюансы различных клинических форм и локализаций заболевания [2]. Ранее аденомиоз считался заболеванием женщин в возрасте после 40 лет и многорожавших, но сейчас все чаще наблюдается у молодых женщин с бесплодием [3, 4]. Аденомиоз часто сочетается с миомой матки и эндометриозом, сопровождается тазовой болью, меноррагией и диспареунией [5–7]. Сочетанные формы заболеваний характеризуются рецидивирующим течением, часто неэффективным лечением и высокой частотой выполнения гистерэктомии [8]. Низкий эффект лечебных мероприятий при сочетанных формах заболевания объясняется различием патогенетических механизмов миомы матки и аденомиоза [8]. Дело в том, что в основе механизмов патогенеза миомы матки лежат процессы, связанные с нарушением рецепции и синтеза прогестерона, при этом в лечении используются блокаторы прогестероновых рецепторов и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) [9]. В свою очередь аденомиоз признан эстроген-ассоциированным заболеванием, и препаратами 1-й линии являются прогестины, система внутриматочная терапевтическая с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) и аГнРГ [3]. При этом убедительные данные последних лет свидетельствуют о том, что миома матки и аденомиоз имеют общие молекулярно-генетические механизмы патогенеза и развиваются из мезенхимальных стволовых клеток, расположенных в зоне Junction Zone, а разница в их числе и регуляции определяет характер пролиферативного процесса в матке [10, 11].

Выбор метода лечения у больных с сочетанными формами заболеваний является сложной задачей. Международные рекомендации по лечению аденомиоза на сегодняшний день нет, несмотря на доказанное положительное воздействие ЛНГ-ВМС, диеногеста и аГнРГ [3, 12]. В российских клинических рекомендациях дополнительно к перечисленным средствам указаны нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность которых доказана (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 2) и обоснована, так как аденомиоз демонстрирует уникальный эстроген-управляемый воспалительный процесс [6, 13, 14]. Согласно клиническим рекомендациям у больных с миомой матки применение органосохраняющих методик – эмболизации маточных артерий (ЭМА) и фокусированной ультразвуковой абляции под контролем магнитно-резонансной томографии – МРТ (MRgFUS) является альтернативой хирургическому лечению [7]. При этом недостаточность лечебного эффекта ЭМА в некоторых случаях рядом авторов объясняется частым сочетанием миомы матки с аденомиозом, что требует его верификации перед выбором метода лечения [8, 15], так же как и полезность MRgFUS – при сочетанных формах заболеваний считается сомнительной [16]. Использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у больных эндометриозом является предметом жаркой дискуссии, тем не менее глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом (2013 г.) причислил КОК к препаратам 1-й линии терапии [17]. Однако многие авторы указывают на сомнительную целесообразность применения данной группы средств для устранения дисменореи и боли у больных аденомиозом по причине способности КОК потенцировать развитие эндометриоза [16, 18]. В свою очередь у пациенток

с миомой матки, нуждающихся в контрацепции и страдающих аномальными маточными кровотечениями (АМК), КОК широко применяются и имеют доказанную эффективность (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 3) [7, 19]. Таким образом, диагностика аденомиоза у пациенток с миомой матки имеет принципиальное значение при выборе тактики ведения и оптимальной программы лечения.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование позволяет с высокой степенью вероятности верифицировать аденомиоз, но при этом не лишено субъективизма в связи с разнообразием сонографических особенностей, затрудняющих интерпретацию данных [20]. Эффективность МРТ в верификации аденомиоза неоднозначна, тем более что использование метода для рутинной диагностики не рекомендуется и в ряде случаев исследование может быть малодоступным [6, 21, 22]. В связи с этим поиск эффективных клинических, анамнестических и иммунологических предикторов аденомиоза с целью его верификации и прогнозирования чрезвычайно актуален. С этой целью Т. Tellum и соавт. в 2018 г. предложили сонографические и клинические предикторы аденомиоза. По мнению авторов, наличие кист миометрия, веерообразного эхо, гиперэхогенных островков, глобулярной матки, расширенной соединительной зоны в сагитальной плоскости коррелирует с определенной степенью дисменореи, указывая на высокую степень вероятности аденомиоза (чувствительность метода – 85%, специфичность – 78% [23]). Значимым прогностическим маркерам аденомиоза у больных с миомой матки рядом исследователей считается уровень СА-125 [24]. С. Jiang и соавт. в 2017 г. при выборе способа хирургического доступа и лечения аденомиоза наряду с показателями СА-125 предлагают учитывать количество тромбоцитов (PLT), соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) [24]. С целью верификации аденомиоза S. Bodur и соавт. в 2013 г. рекомендуют использовать показатель среднего объема тромбоцитов – клинического маркера хронического воспалительного процесса как одного из ведущих патогенетических механизмов аденомиоза и эндометриоза [25]. По мнению Z. Özkan и соавт. (2012 г.), клинико-анамнестическими особенностями, указывающими на наличие аденомиоза, являются дисменорея, неменструальная тазовая боль, менометроррагия, перименопаузальный возраст, наличие беременностей и операций на матке в анамнезе, в том числе биопсии эндометрия [26]. В свою очередь D. Vavilis и соавт. в 1997 г. обнаружили тесную связь аденомиоза с паритетом, кесаревым сечением, искусственными абортными, дисменореей, АМК и поздним сроком наступления менархе [27]. Мы в свое исследование наряду с клинико-анамнестическими данными сочли важным включить классические маркеры воспалительной реакции – острофазный белок лактоферрин (ЛФ) и провоспалительный цитокин – интерлейкин-6 (ИЛ-6), поскольку аденомиоз признан хроническим воспалительным заболеванием, обусловленным изменением иммунной реактивности [28, 29].

Материалы и методы

Проведен сравнительный анализ (ретроспективное исследование) особенностей преморбидного фона и клинико-анамнестических данных у 284 женщин с миомой матки и аденомиозом, прооперированных в плановом порядке на базе ГАУЗ «НГКБ №1 им. Г.П. Курбатова». Из них в 34,9% (99/284) случаев миома матки сочеталась с аденомиозом и в 65,1% (185/284) – миома являлась «изолированной». Критериями включения в исследование послужили информ-

рованное добровольное согласие пациента, наличие миомы матки, аденомиоза или их сочетания, требующих гистерэктомии. Критериями исключения являлись злокачественные новообразования матки и придатков матки, острые воспалительные процессы какой-либо локализации.

Изучено содержание ЛФ и провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови больных методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем, забор крови выполнялся накануне операции.

Процедура статистического анализа проводилась с помощью статистического пакета IBM-SPSS Statistics 22. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Сравнение независимых выборок по качественным номинальным показателям выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Для построения математической модели аденомиоза использовалась логистическая регрессия – метод принудительного включения. Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась при помощи теста Хосмера–Лемешева. Применялся критерий Колмогорова–Смирнова для двух выборок. Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой. Определение порогового балла при построении скрининговой шкалы осуществлялось с помощью критерия Юдена.

Результаты

С целью прогнозирования риска аденомиоза нами построена математическая модель. Всего выборка включала 284 женщины с диагностированной миомой, из них в 34,9% (99/284) случаев миома сочеталась с аденомиозом и в 65,1% (185/284) – миома являлась «изолированной». Входные переменные представлены как качественными, так и количественными признаками.

Для категоризации количественных переменных рассчитан индекс веса категорий переменных WOE – рассчитывается путем разбиения переменной на интервалы с последующим объединением их таким образом, чтобы максимизировать различия по частоте встречаемости зависимой переменной (рассчитывался только для переменных, уровень которых статистически значимо различался в группах сравнения). Выявлено 3 интервала для возраста женщин: в возрасте менее 33 лет миомы в сочетании с аденомиозом не наблюдалось, только «изолированная» миома; в возрасте 34–45 лет миома в сочетании с аденомиозом зарегистрирована у 20% женщин, «изолированная» миома – у 80%; старше 43 лет – у 42% женщин выявлено сочетание аденомиоза и миомы и у 58% – «изолированная» миома, различия между возрастными категориями по частоте встречаемости сочетания миомы и аденомиоза статистически значимы ($\chi^2=33,3$; $p<0,001$). Весь диапазон изменения уровня ЛФ разбит на 2 интервала: до 1,17 мг/л и 1,18 мг/л и выше. Уровень ЛФ выше 1,18 мг/л встречался в группе женщин с сочетанием аденомиоза и миомы в 88% случаев, а в группе женщин с «изолированной» миомой – в 53% случаев, различия статистически значимы ($\chi^2=16,3$; $p<0,001$). Диапазон изменения ИЛ-6 разбит на 2 интервала: до 2,8 нг/л и 2,9 нг/л и выше. Доля женщин с ИЛ-6 выше 2,9 нг/л в группе с сочетанием миомы и аденомиоза составила 82%, а в группе с «изолированной» миомой – 40%, различия статистически значимы ($\chi^2=16,1$; $p<0,001$).

Для построения прогностической модели вся выборка разделена на обучающую и тестовую, в целях исключения переобучения модели. На обучающей выборке определя-

лись параметры и коэффициенты модели, а на тестовой осуществлялась проверка качества.

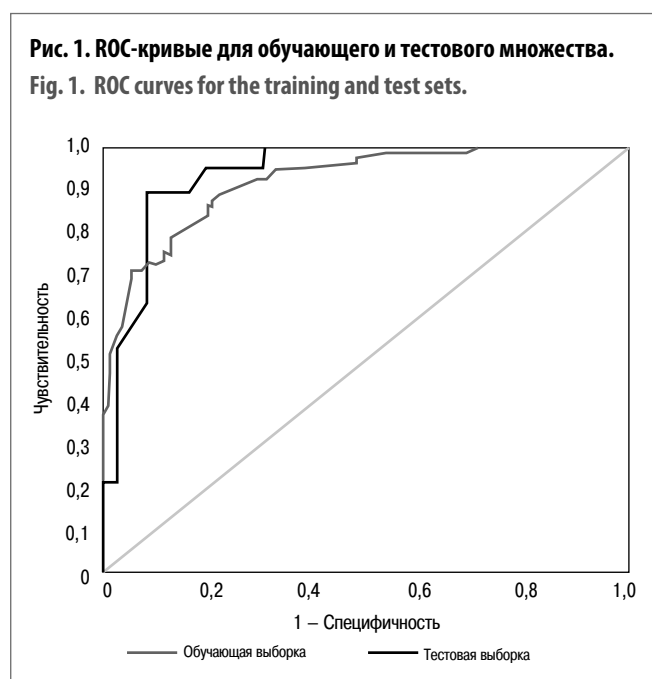
В обучающую выборку вошло 80% всех записей (229 случаев), в тестовую – 20% (55 случаев), разделение на выборки выполнялось методом рандомизации. Отбор переменных для включения в модель определялся по формуле:

$$k=N \times p/10$$

где k – максимальное число входных переменных, включенных в модель; N – объем выборки; p – минимальное из значений, характеризующих долю случаев «с аденомиозом» и «без аденомиоза». В нашем случае объем выборки составил 284 случая, доля «случаев с аденомиозом» – 34,9%, доля «случаев без аденомиоза» – 65,1%. Исходя из формулы максимальное число входных переменных, которое может быть включено в модель, равнялось 10. В результате проведения статистического анализа установлено, что значимыми факторами риска развития аденомиоза являются возраст 43 года и старше (79% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 45% в группе с «изолированной» миомой, $\chi^2=33,3$; $p<0,001$), сопутствующая гиперплазия эндометрия (33% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 10% в группе с «изолированной» миомой, $\chi^2=21,0$; $p<0,001$), хронические воспалительные процессы шейки матки (60% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 25% в группе с «изолированной» миомой, $\chi^2=23,7$; $p<0,001$), меноррагия (67% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 42% в группе с «изолированной» миомой, $\chi^2=18,5$; $p<0,001$), наличие родов (94% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 62% в группе с «изолированной» миомой, $\chi^2=26,1$; $p<0,001$), патология эндометрия в анамнезе (50% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 10% в группе с «изолированной» миомой, $\chi^2=41,3$; $p<0,001$), варикозная болезнь нижних конечностей (27% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 4% в группе с «изолированной» миомой, $\chi^2=22,5$; $p<0,001$), аппендиэктомия в анамнезе (17% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 2% в группе с «изолированной» миомой, $\chi^2=16,5$; $p<0,001$), содержание ЛФ более 1,8 мг/л (88% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 53% в группе с «изолированной» миомой, $\chi^2=16,3$; $p<0,001$), сывороточный уровень ИЛ-6 более 2,8 пг/мл (82% в группе с сочетанием миомы и аденомиоза против 40% в группе с «изолированной» миомой, $\chi^2=16,1$; $p<0,001$). Число влияющих факторов (10 факторов) соответствует максимально допустимому числу анализируемых признаков для построения модели.

На основе выявленных факторов риска строилась прогностическая модель. В качестве метода моделирования выбрана логистическая регрессия – метод принудительного включения. Оценка параметров модели проводилась на обучающем множестве. Результаты моделирования представлены оценками коэффициентов (b), статистической значимостью входных переменных (p), оцененной с помощью теста Вальда (W), отношением шансов и его 95% доверительным интервалом. Результаты моделирования представлены в табл. 1.

Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием теста Хосмера–Лемешева $\chi^2_{HL}=4,86$, $df=8$ ($p=0,772$). Результаты теста свидетельствовали о том, что модель и реальные данные статистически значимо не различались. В качестве критерия, определяющего возможность классификации с помощью построенной модели, использовался критерий Колмогорова–Смирнова для двух выборок. Полученные значения ($D=0,67$, $df=10$; $p=0,013$) свидетельствуют о том, что кумулятивные распре-



деления вероятностей для случаев «без аденомиоза» и «с наличием аденомиоза» различаются статистически значимо, а модель обладает классифицирующей способностью.

Итоговое уравнение модели прогноза наличия аденомиоза у женщин с миомой выглядит следующим образом:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-9,18 + 1,47 \times x_1 + 0,68 \times x_2 + 1,62 \times x_3 + 2,19 \times x_4 + 2,47 \times x_5 + 2,08 \times x_6 + 1,37 \times x_7 + 1,38 \times x_8 + 1,02 \times x_9 + 0,82 \times x_{10}))),$$

где p – вероятность наличия аденомиоза, x_1 – сопутствующая гиперплазия эндометрия, x_2 – хронические воспалительные процессы шейки матки, x_3 – менометроррагия, x_4 – наличие родов, x_5 – патология эндометрия в анамнезе, x_6 – варикозная болезнь нижних конечностей, x_7 – аппендэктомия в анамнезе, x_8 – ЛФ более 1,18 мг/л, x_9 – ИЛ-6 более 2,8 пг/мл, x_{10} – возраст 43 года и старше.

Показатель AUC (площадь под ROC-кривыми) на обучающем множестве равен 0,92, на тестовом – 0,94. Для применения разработанной модели на практике на ее основе разработана скрининговая шкала (путем округления баллов логистической регрессии). Сопутствующей гиперплазии эндометрия соответствует 15 баллов, хроническим воспалительным процессам шейки матки – 7 баллов, менометроррагии – 16 баллов, наличию родов – 22 балла, патологии эндометрия в анамнезе – 25 баллов, варикозной болезни нижних конечностей – 21 балл, аппендэктомии в анамнезе – 14 баллов, уровню ЛФ более 1,19 мг/л – 14 баллов, уровню ИЛ-6 более 2,9 нг/мл – 10 баллов, возрасту женщины старше 43 лет – 8 баллов, базовый балл – 10 баллов. Для каждой конкретной женщины определяли наличие указанных факторов риска. За каждый обнаруженный фактор присваивали соответствующий ему балл и определяли сумму всех присвоенных баллов с учетом базового балла (базовый балл соответствует базовому риску и всегда равен 10 для всех женщин). Если эта сумма выше критического порога, то с высокой долей вероятности у пациентки миома будет сочетаться с аденомиозом. Для определения пороговой суммы рассчитан индекс Юдена J – в нашем случае это точка 100, где $J=0,68$.

Качество модели оценивалось с помощью ROC-кривой, оценка проводилась на обучающем и тестовом множестве (рис. 1).

Таблица 1. Параметры модели прогноза развития аденомиоза у женщин с миомой

Table 1. Parameters of the model for the predicting of adenomyosis in women with fibroids

Факторы	B	W	p	Отношение шансов
Сопутствующая гиперплазия эндометрия без атипии	1,47	8,49	0,004	4,35 [1,62–11,71]
Хронические воспалительные процессы шейки матки	0,68	4,01	0,045	1,98 [1,05–4,64]
Менометроррагия	1,62	4,54	0,033	5,06 [1,13–37,45]
Наличие родов	2,19	9,96	0,002	8,96 [2,3–34,96]
Патология эндометрия в анамнезе	2,47	23,50	0,000	11,79 [4,35–31,96]
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	2,08	11,72	0,001	8,03 [2,44–26,46]
Аппендэктомия в анамнезе	1,37	4,30	0,038	3,92 [1,09–23,62]
ЛФ более 1,18 мг/мл	1,38	4,12	0,042	3,96 [1,05–14,96]
ИЛ-6 более 2,8 пг/мл	1,02	3,72	0,054	2,77 [1,06–10,62]
Возраст 43 года и старше	0,82	3,78	0,052	2,27 [1,05–5,78]
Константа	-9,18	26,35	0,001	–

Таким образом, если сумма баллов по всем факторам риска, которые выявлены у женщины, – 101 и выше, то с вероятностью 85% миома у нее будет сочетаться с аденомиозом. Разработанная скрининговая шкала апробирована на тестовой выборке. Точность модели (общая доля верно выявленных случаев аденомиоза) составила 91% (50/55). Чувствительность модели – способность предсказывать наличие аденомиоза (характеризуется долей женщин со скрининговым баллом выше порогового среди всех женщин с аденомиозом) – составила 90% (17/19). Специфичность модели – способность предсказывать отсутствие аденомиоза (характеризуется долей женщин со скрининговым баллом ниже порогового среди всех женщин без аденомиоза) – составила 92% (33/36). Прогностическая ценность положительного результата – вероятность наличия аденомиоза, если модель его предскажет (доля женщин с аденомиозом среди всех женщин со скрининговым баллом выше порогового значения), – составила 85% (17/20). Прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность отсутствия аденомиоза, если модель предскажет его отсутствие (доля женщин без аденомиоза среди всех женщин со скрининговым баллом, ниже порогового значения), – составила 94% (33/35).

Обсуждение

Диагностика аденомиоза у больных с миомой матки является чрезвычайно сложной задачей, а его наличие имеет принципиальное значение при выборе лечебной тактики [23, 30]. МРТ характеризуется высокой диагностической значимостью, но является дорогостоящим методом и не всегда доступным. Трехмерное ультразвуковое сканирование с доплерометрией признано наиболее эффективным способом диагностики, достигающим значимости гистологической верификации, при этом метод имеет ограничения и в значительной степени зависит от оператора [30]. В нашем исследовании весомым предиктором аденомиоза установлено наличие родов, что согласуется с ранними данными других исследователей [31]. Кроме того, характерным клиническим признаком, указывающим на наличие аденомиоза у пациентки с миомой матки, явилась менометроррагия, что также совпадает с мнением других авторов [32], хотя ряд исследо-

вателей отрицают существование различий в клинической симптоматике у больных с изолированной миомой матки и миомой матки в сочетании с аденомиозом [33]. В качестве предикторов аденомиоза нами установлено наличие гиперплазии и полипов эндометрия, а также хронического воспалительного процесса шейки матки, но в литературных источниках подобные данные отсутствуют. При этом множественные указания на наличие клинической симптоматики у данной категории больных позволили нам предположить существование прямой связи патологии эндометрия, традиционно требующей внутриматочных вмешательств, с последующим развитием воспаления в ответ на травму – одного из ведущих патогенетических механизмов аденомиоза [25], что в конечном итоге закономерно реализуется тазовой болью и менометроррагией [32]. В нашем исследовании определен риск развития аденомиоза у больных с наличием варикозной болезни. Наличие такой связи не случайно, и ее необходимо рассматривать с позиции генетически детерминированной соединительнотканной недостаточности, способствующей проникновению эндометрия через неполноценную базальную мембрану [34, 35], тем более что у больных аденомиозом имеется еще ряд факторов, усугубляющих несостоятельность базальной мембраны: воспалительные процессы и роды, о чем говорилось ранее. Риск развития аденомиоза у больных с соединительнотканной недостаточностью еще требует дальнейшего изучения, также как и уточнение влияния аппендэктомии в патогенетических механизмах развития заболевания. На сегодняшний день не подлежит сомнению важная роль лимфоидной ткани червеобразного отростка в формировании иммунной защиты организма в целом [36]. На наш взгляд, высокую частоту воспалительных процессов шейки матки, установленную нами у больных с сочетанием миомы матки и аденомиоза, необходимо расценивать проявлением существующей иммуносупрессии.

Выводы

Идея поиска предикторов аденомиоза путем ретроспективного анализа клинико-anamnestических и иммунологических данных у пациенток с миомой матки реализовалась построением эффективной модели и разработкой скрининговых баллов (чувствительность – 90%, специфичность – 92%). Предложенный метод позволяет при наличии сочетания миомы и аденомиоза обоснованно воздерживаться от альтернативных методов лечения (MRgFUS, ЭМА), склоняясь к оперативным способам, а также исключить рискованное назначение КОК. В отсутствие репродуктивных планов и с целью терапии АМК у пациенток с наличием аденомиоза метод дает возможность обоснованно применять ЛНГ-ВМС и нестероидные противовоспалительные средства, исключая назначения КОК, тогда как при изолированной миоме матки и необходимости контрацепции – без риска применять КОК, а при наличии показаний и условий – обоснованно склоняться в пользу MRgFUS или ЭМА.

Заключение

Установленные нами предикторы аденомиоза будут полезны клиницисту при выборе тактики лечения у больных с миомой матки. При этом необходимо продолжить поиск высокоэффективных способов неинвазивной и общедоступной верификации аденомиоза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.В. Шрамко – концепция и дизайн исследования, сбор и исследование материала, статистическая обработка данных, написание текста; В.А. Зорина – концепция и дизайн исследования, редактирование; А.Е. Власенко – статистическая обработка данных; М.А. Сабанцев – сбор и исследование материала, написание текста, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. SV Shramko – the study concept and design, the data collection and analysis; statistical data processing, writing the article; VA Zorina – the study concept and design, editing; AE Vlasenko – statistical data processing; MA Sabantsev – the data collection and analysis, writing the article, editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол №3 от 26.05.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, protocol №3 dated 05.26.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

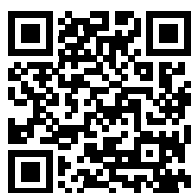
Литература/References

1. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)- Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:68-81. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006
2. Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Новое о теориях патогенеза эндометриоза. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019;4(3):77-82 [Al-Jefout M, Artymuk NV. Causes and mechanisms of endometriosis: an update. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;4(3):77-82 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2019-4-3-77-82
3. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. DOI:10.12688/f1000research.17242.1
4. Tanos V, Lingwood L, Balami S. Junctional Zone Endometrium Morphological Characteristics and Functionality: Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2020;85(2):107-17. DOI:10.1159/000505650
5. Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, et al. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006-2015. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):94.e1-10. DOI:10.1016/j.ajog.2020.01.016
6. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. М., 2020 [Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. Moscow, 2020 (in Russian)].
7. Миома матки. Клинические рекомендации Минздрава РФ. М., 2020 [Mioma matki. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. Moscow, 2020 (in Russian)].

8. Xiang Y, Sun Y, Yang B, et al. Transcriptome sequencing of adenomyosis eutopic endometrium: A new insight into its pathophysiology. *J Cell Mol Med.* 2019;23(12):8381-91. DOI:10.1111/jcmm.14718
9. Inoue S, Hirota Y, Ueno T, et al. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. *Nat Commun.* 2019;10(1):5785. DOI:10.1038/s41467-019-13708-y
10. Tanos V, Balami S, Lingwood L. Junctional zone endometrium alterations in gynecological and obstetrical disorders and impact on diagnosis, prognosis and treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(6):418-27. DOI:10.1097/GCO.0000000000000572
11. Guo SW. The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis. *J Clin Med.* 2020;9(2):485. DOI:10.3390/jcm9020485
12. Rathinam KK, Abraham JJ, S HP, et al. Evaluation of pharmacological interventions in the management of adenomyosis: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(4):531-45. DOI:10.1007/s00228-021-03256-0
13. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Wei JJ. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing. *Hum Reprod Update.* 2021;27(6):1086-97. DOI:10.1093/humupd/dmab017
14. Тихончук Е.Ю., Асагурова А.В., Адамян Л.В. Молекулярно-биологические изменения эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2016;11:42-8 [Tihonchuk EYu, Asaturova AV, Adamyan LV. Molekulyarno-biologicheskie izmeneniya endometriya u zhenshchin s naruzhnym genitalnym endometriozom. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;11:42-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2016.11.42-8
15. Дамиров М.М., Белозеров Г.Е., Олейникова О.Н. Современные подходы к эмболизации маточных артерий в лечении лейомиомы матки (обзор литературы). *Гинекология.* 2015;17(2):65-9 [Damirov MM, Belozеров GE, Oleynikova ON. Modern approaches to uterine artery embolization in the treatment of uterine leiomyoma (review). *Gynecology.* 2015;17(2):65-9 (in Russian)].
16. Huang YQ, Zhou SG, Wang J, et al. [Feasibility and safety of MRgFUS ablation for uterine fibroids and adenomyosis: a preliminary study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019;99(15):1152-5 (in Chinese)]. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.15.007
17. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1552-68. DOI:10.1093/humrep/det050
18. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):159-70. DOI:10.1093/humupd/dmq042
19. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(2):157-78. DOI:10.1016/S1701-2163(15)30338-8
20. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, et al. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;25(2):257-64. DOI:10.1016/j.jmig.2017.08.653
21. Sam M, Raubenheimer M, Manolea F, et al. Accuracy of findings in the diagnosis of uterine adenomyosis on ultrasound. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(3):842-50. DOI:10.1007/s00261-019-02231-9
22. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12. DOI:10.1093/humrep/det457
23. Tellum T, Nygaard S, Skovholt EK, et al. Development of a clinical prediction model for diagnosing adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018;110(5):957-64.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.06.009
24. Jiang C, Liu C, Guo J, et al. CA125 modified by PLT and NLR improves the predictive accuracy of adenomyosis-derived pelvic dense adhesion. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(19):e6880. DOI:10.1097/MD.0000000000006880
25. Bodur S, Gün I, Alpaslan Babayigit M. The significance of mean platelet volume on diagnosis and management of adenomyosis. *Med Glas (Zenica).* 2013;10(1):59-62.
26. Özkan ZS, Kumbak B, Cilgin H, et al. Coexistence of adenomyosis in women operated for benign gynecological diseases. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(3):212-5. DOI:10.3109/09513590.2011.593669
27. Vavilis D, Agorastos T, Tzafetas J, et al. Adenomyosis at hysterectomy: prevalence and relationship to operative findings and reproductive and menstrual factors. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1997;24(1):36-8.
28. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Носенко Е.Н. Роль иммуновоспалительной реактивности в развитии болевого синдрома при аденомиозе. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016;60(1):40-4 [Orazov MR, Radzinskiy VE, Nosenko OM. The role of inflammatory and immune reactivity in developing pain in adenomyosis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2016;60(1):40-4 (in Russian)].
29. Беженарь В.Ф., Линдэ В.А., Аракелян Б.В., и др. Аденомиоз и фертильность: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Журнал акушерства и женских болезней.* 2022;71(1):109-18 [Bezhenar VF, Linde VA, Arakelyan BV, et al. Adenomyosis and fertility: a modern view of the problem. A literature review. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2022;71(1):109-18 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD78939
30. Ecker AM, Chamsy D, Austin RM, et al. Use of Uterine Characteristics to Improve Fertility-Sparing Diagnosis of Adenomyosis. *J Gynecol Surg.* 2018;34(4):183-9. DOI:10.1089/gyn.2017.0112
31. Taran FA, Wallwiener M, Kabashi D, et al. Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: a retrospective study in 291 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(6):1571-6. DOI:10.1007/s00404-011-2180-7
32. Filip G, Balzano A, Cagnacci A. Histological evaluation of the prevalence of adenomyosis, myomas and of their concomitance. *Minerva Ginecol.* 2019;71(3):177-81. DOI:10.23736/S0026-4784.18.04291-0
33. Ates S, Ozcan P, Aydin S, Karaca N. Differences in clinical characteristics for the determination of adenomyosis coexisting with leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(3):307-12. DOI:10.1111/jog.12905
34. Bazot M, Thomassin-Naggara I, Daraj E, Marsault C. Imaging of chronic pelvic pain. *J Radiol.* 2008;89(1 Pt 2):107-14.
35. Smol'nova TIu. Features hemodynamics and its relationship with some clinical manifestations in women with connective tissue dysplasia. *Klin Med (Mosk).* 2013;91(10):43-8 (in Russian)].
36. Kaderli R. Incidental appendectomy: standard or unjustified risk? *Ther Umsch.* 2014;71(12):753-8 (in German). DOI:10.1024/0040-5930/a000621

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU