МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГРИНЧУК СОЛОМІЯ ЯРОСЛАВІВНА

УДК 618.14-007.415-036.1-039-089-036.82-055.23/.28-053.7/.84-036.8

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ ОПЕРАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ РІЗНИМИ ФОРМАМИ АДЕНОМІОЗУ

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело С.Я. Гринчук

Науковий керівник: Вдовиченко Юрій Петрович, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Гринчук С. Я. Оптимізація оперативного лікування та реабілітації жінок репродуктивного віку із різними формами аденоміозу. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. .Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності збереження репродуктивної функції у жінок із аденоміозом на основі оптимізації тактики оперативного лікування, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: оцінити стан репродуктивного здоров'я жінок із різними формами аденоміозу; визначити тривалість різних форм аденоміозу та їх вплив на реалізацію репродуктивної функції; показати інформативність ехографічного дослідження та магнітно-резонансної томографії при різних формах аденоміозу; представити вплив удосконаленого нами алгоритму діагностичних заходів та оптимізації оперативного лікування на частоту органозберігаючих операцій у жінок із різними формами аденоміозу; з'ясувати вплив різних варіантів гормональної терапії на частоту виникнення рецидивів та ефективність підготовки до допоміжних репродуктивних технологій; провести кореляційний аналіз імуногістохімічних показників при різних формах аденоміозу; оцінити ефективність допоміжних репродуктивних технологій у жінок після оптимізованого оперативного лікування різних форм аденоміозу.

Об’єкт дослідження – аденоміоз. Предмет дослідження – клінічний перебіг перед- та післяопераційного періоду у жінок із аденоміозом. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, доплерометричні, морфологічні, імуногістохімічні та статистичні.

Установлено нові аспекти патогенезу різних форм аденоміозу у жінок репродуктивного віку, які полягають у наявності кореляційних взаємозв’язків між імуногістохімічними показниками: у пацієнток з дифузною формою експресія естрогенових рецепторів в епітелії гетеротипій мала прямий кореляційний зв'язок з експресією естрогенових рецепторів в стромі (коефіцієнт кореляції 0,82; $p<0,05$); у жінок з вузловою формою експресія естрогенових рецепторів в епітелії гетеротипії також прямо корелювала з експресією естрогенових рецепторів в стромі (коефіцієнт кореляції 0,87; $p<0,05$); тільки у пацієнток з вузловою формою експресія антионкогена PTEN в стромі гетеротипії корелювала з експресією цього ж гена в епітелії (коефіцієнт кореляції 0,87, $p<0,05$); експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 як у пацієнток з різними формами аденоміозу мала прямий достовірний зв'язок з експресіями прогестеронових рецепторів і естрогенових рецепторів; експресія антионкогена PTEN у тільки пацієнток з вузловою формою мала пряму достовірну кореляцію з експресією Ki-67 як в стромі гетеротипій (коефіцієнт кореляції 0,44; $p<0,05$), так і в епітелії (коефіцієнт кореляції 0,84; $p<0,05$). Показано, що при рецидивах різних форм аденоміозу має місце дисбаланс експресії рецепторів естрогенів і прогестерону при одночасному зниженні процесів проліферації. Це приводить до росту розмірів матки та вираженої клінічної симптоматики. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок репродуктивного віку із різними формами аденоміозу.

Визначено основні особливості стану репродуктивного здоров'я у жінок із різними формами аденоміозу. Показані основні клінічні прояви та показання до оперативного лікування, а також перебіг післяопераційного періоду. Показано порівняльні аспекти найбільш інформативні методи діагностики різних форм аденоміозу у жінок репродуктивного віку із використанням ехографічного дослідження та магнітно-резонансної томографії. Оптимізована тактика оперативного лікування, удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів щодо підвищення числа органо-зберігаючих операцій та відновлення репродуктивної функції при використанні допоміжних репродуктивних технологій у жінок із аденоміозом. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2017 по 2021 рр. Дослідження носили ретроспективно-проспективний характер. Для порівняльного аналізу різних форм захворювання пацієнтки були розділені на дві групи: група 1 – 50 жінок з вузловою формою аденоміозу; група 2 – 50 пацієнток з дифузною формою аденоміозу. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, оптимізовано тактику оперативного лікування, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Результати проведених досліджень свідчать, що стан репродуктивного здоров'я жінок із різними формами аденоміозу характеризується високою частотою супутніх гінекологічних захворювань: запальні процеси органів малого таза (80,0%); гіперпластичні процеси ендометрія (80,0%); ектопія шийки матки (80,0%), а також гістеро-

скопічні втручання – 88,0% при дифузній формі і 62,0% – при вузловій. Рівень попередніх оперативних втручань з приводу ендометріозу складає 28,0%: коагуляція або посічення вогнищ (20,0%); видалення ендометріоїдних кіст (6,0%) та ретроцервікального ендометріозу (2,0%). Середня тривалість вузлової форми аденоміозу складає 3,3±0,3 року, а дифузної – 6,2±0,6 року. Частота вторинного безпліддя у жінок із аденоміозом складає 44,0%; первинного – 20,0% і звичного невиношування – 10,0% відповідно. Інформативність ехографічного дослідження складає при вузловій формі 70,0%, а при дифузній – 90,0%. Інформативність магнітно-резонансної томографії при вузловій формі достигає 94,1%, а при дифузній – 100,0%.

Упровадження удосконаленого нами алгоритму діагностичних заходів та оптимізації оперативного лікування дозволяє проводити у 60,0% жінок із вузловою формою аденоміозу органозберігаючих операцій із подальшою реабілітацією. Проведення противорецидивної терапії агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону дозволяє істотно (в 2,5 разу) знизити вірогідність відновлення патологічного процесу та ефективно підготувати жінок до допоміжних репродуктивних технологій. Ефективність допоміжних репродуктивних технологій у жінок після оптимізованого оперативного лікування вузлової форми аденоміозу залежить від варіанту реабілітаційної терапії та використання гормональної корекції на етапі підготовки до настання вагітності.

Удосконалений нами алгоритм дозволяє підвищити частоту органозберігаючих операцій до 60,0% та у 30,0% – поновити репродуктивну функцію за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: аденоміоз, різні форми, оперативне лікування, реабілітація, репродуктивна функція.

ANNOTATION

Grynchuk S. Optimization of operative treatment and rehabilitations of women of reproductive age with the different forms of adenomyosis. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

Dissertation work is devoted to the increase of efficiency of maintainance of reproductive function for women from adenomyosis on the basis of optimization of tactic of operative treatment, and also improvement and introduction of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures.

For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to estimate the state of reproductive health of women with the different forms of adenomyosis; to define duration of different forms of adenomyosis and their influence on realization of reproductive function; to rotin informing of echographic research and magnetically resonance tomographies at the different forms of adenomyosis; to present influence of the algorithm of diagnostic measures and optimization of operative treatment improved by us on frequency of organ-preserving operations for women with the different forms of adenomyosis; to find out influence of different variants of hormonotherapy on frequency of origin of relapses and efficiency of preparation to auxiliary reproductive technologies; to conduct the cross-correlation analysis of immunohistochemical indexes at the different forms of adenomyosis; to estimate efficiency of auxiliary reproductive technologies for women after the optimized operative treatment of different forms of adenomyosis.

Research object – adenomyosis. The article of research is clinical motion of pre- and postoperative period for women from adenomyosis. Research methods – clinical, echographic, doppler, morphological, immunohistochemical and statistical.

The new aspects of pathogeny of different forms of adenomyosis are set for the women of reproductive age, which consist in the presence of cross-correlation intercommunications between immunohistochemical indexes: for patients with a diffuse form expression of estrogenic receptors in the epithelium of heterotypy had direct cross-correlation connection with expression of estrogenic receptors in stroma (coefficient of correlation 0,82; $p<0,05$); for women with key form expression of estrogenic receptors in the epithelium of heterotypy also straight correlated with expression of estrogenic receptors in stroma (coefficient of correlation 0,87; $p<0,05$); only for patients with key form expression of antioncogene of PTEN in stroma of heterotypy correlated with expression of the same gene in an epithelium (coefficient of correlation 0,87, $p<0,05$); expression of marker of cellular proliferation of Ki-67 as for patients with the different forms of adenomyosis had direct reliable connection with expressions of progesterone receptors and estrogenic receptors; expression of antioncogene of PTEN in only patients with key form had direct reliable correlation with expression of Ki-67 both in stroma of heterotypy (coefficient of correlation 0,44; $p<0,05$) and in an epithelium (coefficient of correlation 0,84; $p<0,05$). It is rotined that at the relapses of different forms of adenomyosis takes place disbalance of expression of receptors of estrogens and progesterone at the simultaneous decline of processes of proliferation. It results in growth of sizes uterus and expressed clinical symptomatology.

Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures for

the women of reproductive age with the different forms of adenomyosis. Certainly women have basic features of the state of reproductive health with the different forms of adenomyosis. Basic clinical displays and testimonies are rotined to operative treatment and also motion postoperative period. Comparative aspects are rotined the most informing methods of diagnostics of different forms of adenomyosis for the women of genesial age with drawing on echographic research and magnetically resonance tomographies. Optimized tactic of operative treatment, the algorithm of treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures is improved and inculcated on the increase of number of organ-preserving operations and proceeding in reproductive function at the use of auxiliary reproductive technologies for women from adenomyosis.

Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2017 on 2021 Researches carried retrospectively retrospective-prospective character. For the comparative analysis of different forms of disease of patient parted on two groups: a first group – 50 women is with the key form of adenomyosis; second groups are 50 patients with the diffuse form of adenomyosis. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with, tactic of operative treatment is optimized, the algorithm of treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree set out in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, which touch a scientific and practical novelty.

The results of the conducted researches testify that the state of reproductive health of women with the different forms of adenomyosis is characterized by high-frequency of concomitant gynaecological diseases:

inflammatory processes of organs of small pelvis (80,0%); hyperplastic processes of endometrium (80,0%); ectopia of cervix of uterus (80,0%), and also hysteroscopic interference – 88,0% at diffuse form and 62,0% – at key. A level of previous operative interferences concerning endometriosis is 28,0%: coagulation or excision of hearths (20,0%); delete of endometrioid cysts (6,0%) and retrocervical endometriosis (2,0%).

Middle duration of key form of adenomyosis is 3,3±0,3 year, and diffuse – 6,2±0,6 year. Frequency of the second bareness for women from adenomyosis is 44,0%; primary – 20,0% and usual prematurity – 10,0% accordingly. Informing of echographic research makes at a key form 70,0%, and at diffuse – 90,0%. Informing magnetically resonance at key form ripens a tomography 94,1%, and at diffuse – 100,0%. Introduction of the algorithm of diagnostic measures and optimization of operative treatment improved by us allows to conduct in 60,0% women with the key form of adenomyosis of organ-preserving operations with a subsequent rehabilitation. Leadthrough of anti-relapse therapy allows substantially (at 2,5 time) to reduce authenticity of proceeding in a pathological process the agonist of gonadotropin-releasing-hormone and effectively to prepare women to auxiliary reproductive technologies. Efficiency of auxiliary reproductive technologies for women after the optimized operative treatment of key form of adenomyosis depends on the variant of rehabilitation therapy and use of hormonal correction on the stage of preparation to the offensive of pregnancy.

An algorithm is improved by us allows to promote frequency of organ-preserving operations to 60,0% and in 30,0% – to renew reproductive function by auxiliary reproductive technologies.

Keywords: adenomyosis, different forms, operative treatment, rehabilitation, reproductive function.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гринчук СЯ. Тактика діагностики патології молочних залоз у жінок з генітальним ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(2):83–6.

2. Гринчук СЯ. Клінічні особливості різних форм аденоміозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(3):73–8.

3. Гринчук СЯ. Вплив різних форм та методів лікування аденоміозу на якість життя. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;35:78–84.

4. Гринчук СЯ. Найближчі і віддалені наслідки хірургічного лікування різних форм аденоміозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;36:75–80.

5. Salmanov AG, Hrynchuk SY, Berestovoy OA, Chernega TV, Rud VO. Vaginal cuff infection after hysterectomy in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(2):196–201. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)*

6. Гринчук СЯ. Прогнозування патології молочних залоз у жінок з генітальнім ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг). Київ, 2018;31(2):173.

7. Гринчук СЯ. Вплив різних форм аденоміозу на клінічний перебіг захворювання. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання

акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ–Чернівці–Ужгород–Івано-Франківськ). Київ, 2018;31(3):149.

8. Гринчук СЯ. Хірургічне лікування різних форм аденоміозу: клінічні наслідки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). Київ, 2019;36:121.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 14
ВСТУП 16
РОЗДІЛ 1
ПРОБЛЕМА ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ В СУЧАСНІЙ ГІНЕКОЛОГІЇ 21
1.1 Ендометріоз – реалії сьогодення 21
1.2 Етіологія та патогенез ендометріозу 22
1.3 Класифікація ендометріоїдної хвороби 26
1.4 Аденоміоз з точки зору сучасної гінекологічної науки 29
1.5 Сучасні можливості діагностики аденоміозу 34
1.6 Особливості клінічної картини аденоміозу 39
1.7 Аденоміома, як особлива форма ендометріозу 40
1.8 Аденоміоз та фертильність жінок репродуктивного віку 41
1.9 Сучасні підходи до лікування аденоміозу 45
РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 51
2.1 Матеріал дослідження 51
2.2 Методи дослідження 53
РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ АДЕНОМІОЗУ 59
3.1 Клінічні особливості різних форм аденоміозу 59
3.2 Результати додаткових методів обстеження 64
3.3 Тактика хірургічного лікування 70
3.4 Результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження 73
3.5 Результати кореляційного аналізу 78
РОЗДІЛ 4
ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК ІЗ АДЕНОМІОЗОМ 82

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ..... 94
ВИСНОВКИ..... 109
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 112
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 113
ДОДАТКИ..... 135

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМ – аденоміоз

а-ГнРГ – агоніст гонадотропін-рилізінг гормону

АМГ – антимюлерів гормон

АТ ІІІ – антитромбін ІІІ

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ВАМ – вузловий аденоміоз

ДАМ – дифузний аденоміоз

ДЕА – дегідроепіандростерону

ДЕА-с – дегідроепіандростерон-сульфату

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

Е2 – естрадіол

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ІГХ – імуногістохімічне

ІМТ – індекс маси тіла

ICSI – intracytoplasmic sperm injection (інтрацитоплазматична ін’єкція сперматозоїда

К – кортизол

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МНВ – міжнародні нормалізовані відносини

ОКК – ооцит-кумулюсні комплекси

ОР – оваріальний резерв

17-ОП – 17-гідроксипрогестерон

ПЕ – перенесення ембріонів

П – прогестерон

ПРЛ – пролактин

ПТІ – протромбіновий індекс

РДВ – роздільне діагностичне вискоблювання

РНВ – рівень настання вагітності

ТВП – трансвагінальна пункція

ТТГ – тиреотропний гормон

fT4 – вільна фракція тироксин

fT3 – вільна фракція трийодтироніну

Т – тестостерон

ТБ – тромбіновий час

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ЧНВ – частота настання вагітності

ER – естрогенові рецептори

PR – прогестеронові рецептори

ВСТУП

Актуальність теми

Серед основної патології репродуктивної системи в даний час одне з основних місць займає ендометріоз [1, 10]. Основними причинами розвитку даної патології є високий рівень дисгормональних порушень в репродуктивному періоді, значна частота запальних змін органів малого таза, несприятливий вплив екологічних чинників, суттєвий рівень супутньої соматичної захворюваності тощо [15, 88].

У структурі різних форм генітального ендометріозу суттєве місце займає аденоміоз (АМ), частота якого постійно зростає, особливо у поєднанні з лейоміомою матки і гіперпластичними процесами ендометрія [18, 166].

Виникнення і розвиток АМ супроводжується, окрім порушень менструальної і генеративної функцій, складними реакціями регулюючих систем, що спричиняють за собою зміни діяльності всього жіночого організму і що характеризують процес його дезадаптації в нових умовах, що різко погіршують загальний стан і якість життя, а нерідко призводять до інвалідизації жінок в репродуктивному віці [22, 27]. В останні роки з’явились публікації, присвячені основним формам АМ – вузловій та дифузній в аспекті необхідності розробки алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів [28, 30].

Не дивлячись на значне число наукових публікацій після проблем генітального ендометріозу, не можна вважати всі наукові питання даної проблеми повністю вирішеними. На нашу думку, наукові і практичні дослідження, що полягають в підвищенні ефективності ендоскопічної діагностики і лікуванні АМ, особливо вузлової форми, є перспективними і мають важливе соціальне значення для збереження репродуктивного здоров'я жінок.

Усе вищевикладене є обгрунтуванням для проведення нашого наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2020 рр.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було підвищення ефективності збереження репродуктивної функції у жінок із аденоміозом на основі оптимізації тактики оперативного лікування, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

1. Оцінити стан репродуктивного здоров'я жінок із різними формами аденоміозу.

2. Визначити тривалість різних форм аденоміозу та їх вплив на реалізацію репродуктивної функції.

3. Показати інформативність ехографічного дослідження та магнітно-резонансної томографії при різних формах аденоміозу.

4. Представити вплив удосконаленого нами алгоритму діагностичних заходів та оптимізації оперативного лікування на частоту органозберігаючих операцій у жінок із різними формами аденоміозу.

5. З'ясувати вплив різних варіантів гормональної терапії на частоту виникнення рецидивів та ефективність підготовки до допоміжних репродуктивних технологій.

6. Провести кореляційний аналіз імуногістохімічних показників при різних формах аденоміозу.

7. Оцінити ефективність допоміжних репродуктивних технологій у жінок після оптимізованого оперативного лікування різних форм аденоміозу.

Об'єкт дослідження – аденоміоз.

Предмет дослідження – клінічний перебіг перед- та післяопераційного періоду у жінок із аденоміозом.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, доплерометричні, морфологічні, імуногістохімічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Установлено нові аспекти патогенезу різних форм аденоміозу у жінок репроуктивного віку, які полягають у наявності кореляційних взаємозв'язків між імуногістохімічними показниками: у пацієнток з дифузною формою експресія естрогенових рецепторів (ER) в епітелії гетеротипій мала прямий кореляційний зв'язок з експресією ER в стромі (коефіцієнт кореляції 0,82; $p<0,05$); у жінок з вузловою формою експресія ER в епітелії гетеротипії також прямо корелювала з експресією ER в стромі (коефіцієнт кореляції 0,87; $p<0,05$); тільки у пацієнток з вузловою формою експресія антионкогена PTEN в стромі гетеротипії корелювала з експресією цього ж гена в епітелії (коефіцієнт кореляції 0,87, $p<0,05$); експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 як у пацієнток з різними формами аденоміозу мала прямий достовірний зв'язок з експресіями прогестеронових рецепторів (PR) і ER; експресія антионкогена PTEN у тільки пацієнток з вузловою формою мала пряму достовірну кореляцію з експресією Ki-67 як в стромі гетеротипій (коефіцієнт кореляції 0,44; $p<0,05$), так і в епітелії (коефіцієнт кореляції 0,84; $p<0,05$).

Показано, що при рецидивах різних форм аденоміозу має місце дисбаланс експресії рецепторів естрогенів і прогестерону при одночасному зниженні процесів проліферації. Це призводить до росту розмірів матки та вираженої клінічної симптоматики.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів у жінок репродуктивного віку із різними формами аденоміозу.

Практичне значення одержаних результатів

Визначено основні особливості стану репродуктивного здоров'я у жінок із різними формами аденоміозу. Показані основні клінічні прояви та показання до оперативного лікування, а також перебіг післяопераційного періоду.

Показано порівняльні аспекти найбільш інформативні методи діагностики різних форм аденоміозу у жінок репродуктивного віку із використанням ехографічного дослідження та магнітно-резонансної томографії.

Оптимізована тактика оперативного лікування, удосконалено та впроваджено алгоритм лікувально-профілактичних та реабіліта-ційних заходів щодо підвищення числа органозберігаючих операцій та відновлення репродуктивної функції при використанні допоміжних репродуктивних технологій у жінок із аденоміозом.

Особистий вклад дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2017 по 2021 рр. Когортне дослідження носило ретроспективно-проспективний характер. Для порівняльного аналізу різних форм захворювання пацієнтки були розділені на дві групи: група 1 – 50 жінок з вузловою формою АМ; група 2 – 50 пацієнток з дифузною формою АМ. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу.

Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, оптимізовано тактику оперативного лікування, удосконалено алгоритм лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (Київ, 2017-2021 рр.); на науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; 30 жовтня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; 12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон).

Публікації

По темі кандидатської дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з яких 5 статей в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 тез в матеріалах конференцій за фахом.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 137 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, аналізу ендометріоїдної хвороби як проблеми в сучасній гінекології, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел, що включає 192 джерела кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 20 таблицями.

РОЗДІЛ 1
ПРОБЛЕМА ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ ХВОРОБИ В СУЧАСНІЙ ГІНЕКОЛОГІЇ

1.1 Ендометріоз – реалії сьогодення

За даними Національного консенсусу щодо ведення пацієнток із ендометріозом (2015), ендометріоз – це захворювання, що характеризується наявністю ендометріальних залоз та строми за межами порожнини матки [1].

Частота ендометріозу (ЕМ) в жінок репродуктивного віку за даними авторів [2, 3], коливається у значних межах – від 7 до 59%. При цьому автори [4] відзначають значне «помолодшання» віку діагностування ендометріоїдної хвороби – до 15,9 років.

За результатами опитування пацієнток із діагностованим ендометріозом, який було проведено Міжнародною Асоціацією Ендометріозу, встановлено, що приблизно у 50% жінок час появи перших клінічних симптомів становив 24 роки, у 21% – до 15 років, а у 17% – між 15 і 19 роками [5, 6, 7]. Згідно останніх літературних даних, на ендометріоз у всьому світі хворіють приблизно 176 млн жінок репродуктивного віку, це майже кожна десята жінка [7].

Точної статистики розповсюдження ендометріозу в популяції не існує. За даними авторів [7, 8, 9, 10] в Росії відзначається п'ятирічне зростання захворюваності на ЕМ більш ніж на 20% , що складає 395,6 на 100000 жінок репродуктивного віку. Автори багатьох досліджень зазначають високу частоту ендометріозу у жінок репродуктивного віку – до 5–15%, а у безплідних жінок – до 40–60% [11, 12, 13, 180].

Тому науковці відзначають надзвичайну актуальність проблеми ендометріозу у порушенні фертильності жінок репродуктивного віку. В умовах сьогодення ЕМ розглядається як хронічне гінекологічне

захворювання, головними клінічними проявами якого є персистуюча біль і безплідність.

У жінок, які звернулися для подолання безпліддя до застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), поширеність аденоміозу становить від 20 до 25% [14], тоді як у тих, хто має в анамнезі ендометріоз, відсоток широко варіюється, коливається від 20% до 80% [15, 16]. За даними сонографічних досліджень ознаки аденоміозу виявляються у 20,9% серед загальної популяції [17], тоді як показники гістологічних звітах після гістеректомії складають від 10 до 35% [18, 19].

Раніше розповсюдженість ендометріозу оцінювали за результатами гістологічних результатів дослідження. Сьогодення епідеміологічного фону неможливо встановити з гістопатології, адже частина пацієнток лікується консервативно [20]. Найпоширенішим профілем факторів ризику ендометріоїдної хвороби є: вік більше 40 років, багатоплідність, кесарів розтин в анамнезі, оперативні втручання на матці [21].

Історія вивчення ЕМ налічує багато років. Не дивлячись на те, що вперше клінічний випадок ендометріозу був описаний Рокитанським майже 150 років тому, проте й до сьогоднішнього часу механізми розвитку цього багатофакторного полікомпонентного захворювання остаточно не встановлено [11].

1.2 Етіологія та патогенез ендометріозу

Основними теоріями виникнення ЕМ є метастатична, дизонтогенна (ембріональна), транслокаційна (імплантаційна), дисгормональна, генетична, гематогенного метастазавання тощо. Широко досліджуваним в умовах сьогодення є вивчення епігеномних чинників, які викликають зміни в ендометріальних стовбурових клітинах, та впливають на

експресію генів, що кодують стероїдогенні фактори 1 (СФ-1) та естрогеновий рецептор β (Ер-β). Порушення процесів деметилювання в свою чергу, активує надмірну експресію СФ-1 і ЕР-β, які відіграють ключову роль в патогенезі ендометріозу у жінок раннього репродуктивного віку [11].

Забруднення навколишнього середовища галогенізованими ароматичними вуглеводами, пестицидами (1,2,3,7,8-тетрахлородібензо-3-дигоксином) в експерименті на приматах продемонструвало формування вогнищ ЕМ [22]. Багато дослідників вказують на значення генетичної схильності до ендометріозу. Згідно із деякими дослідженнями, при ЕМ спостерігається аутосомно-домінантний тип спадкування, що пояснює наявність сімейних форм ендометріозу, при цьому автори відзначають більш важкий перебіг захворювання та ранню маніфестацію [23]. При першому ступені спорідненості ризик виникнення ЕМ збільшується у 10 разів [24, 25]. Серед чинників ендометріозу дослідники відзначають значення генного поліморфізму системи генів детоксикації, імунітету, гормонального дисбалансу та міжклітинних взаємодій. Все це зумовлює діагностично-лікувальні труднощі при веденні хворих з ЕМ [26, 27]. Гени схильності до захворювання зумовлюють різну його частоту у жінок з різною етнічною приналежністю. Так. дослідники вказують на значну частоту ЕМ у жінок азіатського походження у порівнянні із європейськими жінками [28].

Науковцями сьогодення відзначається поєднання багатьох патологічних процесів у розвитку захворювання. Окрім ретроградної менструації, велике значення надається локальній гіперестрогенії, резистентності до прогестерону, прозапальній спрямованості імунітету, неоангіогенезу з подальшим активуванням інфільтративного та деструктивного процесів в тканинах, що оточують осередок гетеротопії [29, 30].

Рецепторне тло формування ендометріозу в умовах сучасних знань, пов'язують із існуванням генетичного поліморфізма естрогенових рецептрів (ЕР) і прогестеронових рецепторів (ПР) в ґенезі захворювання. Дослідження останніх років говорять про те, що дія двох ізоформ естрогенових альфа (ЕР-α) і бета (ЕР-β) рецепторів може змінюватися в одній і тій же тканині, в залежності від дії естрогенів [31]. Існують роботи, що доводять участь ЕР-β в фолікулогенезі. Результати дослідження Hegele-Hartungetal., говорять про те, що селективний агоніст ЕРβ аналогічно17β-естрадіолу стимулює ранній фолікулогенез, знижує атрезію фолікулів, індукує експресію низки оваріальних генів, збільшує число фолікулів, здатних до овуляції [32]. В ендометріоїдних тканини експресія ЕР-β в 142 рази вище порівнянні із нормальним ендометрієм. Зниження експресії ЕР-α в стромальних ендометріоїдних клітинах пояснюється їх заміною на ЕР-β, кількість яких при ЕМ є лідируючою. Стосовно ізоформ ПР α і β, то у нормальному ендометрії рівень їх є фазо залежним: зростає протягом проліферативної фази, досягає піку безпосередньо перед овуляцією, знижується після овуляції. При ендометріозі в еутопічному ендометрії виявляють обидві ізоформи рецепторів до прогестерону, при цьому в ендометріоїдних гетеротопіях мРНК ПР-β практично не виявляються, що зумовлює резистентність як до ендогенного прогестерону, так і до прогестеронової терапії [33, 34].

Вплив прогестерону на молекулярному рівні проявляється підвищенням продукції ендометріальним епітелієм глікоделіна – глікопротеїну, що утворюється в секреторному ендометрії в лютеїнову фазу циклу і стромального пролактину. При ендометріозній ектопії прогестерон індукує набагато меншу кількість пролактину в стромальних клітинах в порівнянні з нормальним ендометрієм, що також є проявом прогестеронової резистентності [35].

У свою чергу, резистентність до прогестерону призводить до підвищення індукованої естрадіолом (Е2) проліферації ендометрія, посилення активності металопротеїназ, секреції простагландинів і підвищення мітотичної активностіміоцитів матки, а з іншого боку – до зниження процесів децідуалізації ендометрія, протизапальної активності та порушення апоптозу [36].

Важливе значення у домінування естрогенів при ЕМ відіграє також недостатня продукція ферменту 17β-гідроксістероід-дегідрогенази типу 2 (17β-ГСД типу 2), що перетворює естрадіол в слабший естрон. Автори [37] вважають, що недостатність ферменту 17β-ГСД типу 2 певною мірою також пов'язана з резистентністю ектопічно розташованої ендометріоїдної тканини до прогестерону. Хибне коло патологічної трансформації клітин ендометрія в ендометріоїдні клітини, на думку авторів [38], зумовлене локальною активацією продукції ендометріальними клітинами фермента цитохрому CYP 19 (ароматази) за рахунок стимуляції перетворення стероїдів у естрогени, що призводить до тканинної гіперестрогенії, зростання рівня простагландинів, які в свою чергу, сприяють високій активності ароматази [39].

Таким чином, при ендометріозі відбувається дисбаланс активності ферментів, що беруть участь у метаболізмі естрогенів і прогестерону. Наслідком цього є дисбаланс проліферативних та секреторних процесів в ендометрії з посиленням проліферативних впливів локального домінування естрадіолу. Гіперпроліферативні захворювання, до яких включено і ендометріоз, відносяться до так званого гіперпласичного синдрому, в ґенезі якого науковці відзначають велику роль запального процесу на тлі імунологічної дисфункції організму [40].

Провідними імунними порушеннями при ЕМ науковці відзначають зміни клітинної та гуморальної ланок імунітету, надмірну продукцію простагландинів, металопротеїназ, цитокінів, хемокінів тощо. Підви-

щення рівня гострофазових цитокінів (інтерлейкін-1β (ІЛ-1β), ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини (ФНП), сприяє закріпленню фрагментів ендометріоїдних тканини на поверхні очеревини, а протеолітичні мембранні металлопротеінази призводять до імплантуванняї цих клітин. Зниження активності реакцій клітинної цитотоксичності по відношенню до аутологічного ендометрія, посилення активації перитонеальних макрофагів, які продукують цитокіни, простагландини і ростові фактори, локальна гіперестрогенія, яка в свою чергу сприяє втраті здатності макрофагів до фагоцитозу ектопічніо розташованих клітин ендометрія та потенціювання неоангіонезу – все це надає можливість ендометріоз-зміненим клітинам «уникнути» елімінації [41, 42, 43]. Васкуляризація ендометріоїдних імплантів є одним з найбільш важливих факторів їх інвазивності [44]. За даними авторів, особливе значення у цьому процесі належить білкам сімейства глікопротеїнів – судинному ендотеліальному фактори росту (СЕФР), особливо СЕФР-А [45]. Виявлена позитивна кореляція між вмістом СЕФ-А в перитонеальній рідині і тяжкістю ендометріозу [45].

Таким чином, у хворих на ендометріоз запальні та імунні відповіді, ангіогенез і апоптоз входять в складний континуум поєднанньз гормональними змінами, що потребують подальшого вивчення розвитку цієї патології.

1.3 Класифікація ендометріоїдної хвороби

Стосовно класифікації ендометріоїдної хвороби, то на сьогодення не має універсальної класифікації, не дивлячись на більш ніж п’ятидесятилітні спроби її створення. Були пропоновані класифікації: за походженням, глибиною ураження, по локалізацій екстрагенітальних гетеротопій, за анатомічними проявами, по локалізації та площі ураження, за стадіями супутнього спайкового процесу тощо [9].

Л.В. Адамян (1998) запропоновано виділення чотирьох стадій поширення патологічного процесу: стосовно внутрішнього ендометріозу: стадія I – патологічний процес обмежений підслизовою оболонкою тіла матки; стадія II – патологічний процес переходить на м'язові шари; стадія III – поширення патологічного процесу на всю товщу м'язової оболонки матки до її серозного покриву; стадія IV – залучення в патологічний процес матки та парієтальної очеревини малого таза і сусідніх органів. Внутрішній ендометріоз має ще назву – аденоміоз [42]. Аденоміоз може бути дифузним, вогнищевим або вузловим і кістозним. Характерна відмінність від міоми матки – відсутність капсули і чітких меж враження. Для ендометрмоїдних кіст яєчників: стадія I – дрібні точкові ендометріоїдні утворення на поверхні яєчників, очеревини прямокишково-маточного простору без утворення кістозних порожнин; стадія II – ендометріоїдна кіста одного яєчника розміром не більше 5-6 см з дрібними ендометріоїдними включеннями на очеревині малого таза. Незначний спайковий процес в області придатків матки без залучення кишечника [9]. Стадія III – ендометріоїдні кісти обох яєчників (діаметр кісти одного яєчника більше 5-6 см і невелика ендометріоми іншого). Ендометріоїдні гетеротопії невеликого розміру на парієтальній очеревині малого таза. Виражений спайковий процес в області придатків матки з частковим залученням кишківника. Стадія IV – двосторонні ендометріоїдні кісти яєчників великих розмірів (більше 6 см) з з залученням до процесу сусідніх органів – сечового міхура, прямої та сигмовидної кишки. Спайковий має розповсюджений та виразний характер. Для ендометріоізу ретроцервікальної локалізації Л.В. Адамян запропонувала класифікацію, яка визначає обсяг втручання і тактику лікування: стадія I – ендометріоїдні вогнища розташовуються в межах ректовагінальной клітковини; стадія II – проростання ендометріоїдних тканини в шийку матки і стінку піхви з утворенням

дрібних кіст в серозному покриві ректосигмоїдного відділу і прямої кишки, стадія III – поширення патологічного процесу на крижово-маткові зв'язки, серозний і м'язовий покрив прямої кишки; стадія IV – залучення до патологічного процесу слизової оболонки прямої кишки з розповсюдженням процесу на очеревину прямокишково-маткового простору з утворенням злукового процесу в області придатків матки [9, 46, 47].

З 1996 року однією з найбільш широко застосовуваних у світовій практиці класифікацій ендометріозу стала класифікація запропонована Американським товариством з репродуктивної медицини, заснована на підрахунку загальної площі та глибини ендометріоїдних гетеротопій, виражених в балах: I стадія – мінімальний ендометріоз (1-5 балів); II стадія – легкий ендометріоз (6-15 балів); III стадія – помірний ендометріоз (16-40 балів); IV стадія – важкий ендометріоз (більше 40 балів). Класифікація не позбавлена недоліків, головний з яких – часта невідповідність стадії розповсюдження дійсній тяжкості захворювання і відсутність належної оцінки інфільтративних форм. У зв'язку з цим для опису більш важких інвазивних форм захворювання на додаток до rAFS хірургами-ендоскопістами розроблено класифікаційну систему ENZIaN [48]. Недоліком цієї класифікації є складність, тому вона не отримала широкого розповсюдження.

У 2010 році було представлено Індекс Фертильності при ендометріозі (Endometriosis fertility index (EFI), який дозволяє передбачити ймовірність настання самостійної вагітності у жінок з хірургічно підтвердженим ендомеріозом [49].

Аналізуючи стан даних літератури щодо класифікації ендометріозної хвороби в умовах сьогодення, можна відзначити одностайність думок науковців у потребі в нової класифікації хвороби, яка б поєднувала в собі емпіричний підхід, була підтверджена фактичними

даними, містила терміни, що мають однозначні визначення, базувалася на рішеннях консенсусу щодо нових керівних принципів діагностики та лікування. При цьому повинна бути доступною та простою у використанні у звичайній клінічній практиці, що дозволило б лікареві швидко та значущо визначити стадію захворювання.

1.4 Аденоміоз з точки зору сучасної гінекологічної науки

Аденоміоз – патологічний процес, при якому гетеротопії ендометріозу локалізовані в тілі матки [9]. Визначення аденоміозу в сучасному розумінні проблеми було вперше запропоновано Bird у 1972 році [50], при цьому автор відзначав, що аденоміоз – це доброякісне розростання ендометрія в міометрії, яке мікроскопічно є вогнищевою гетеротопією залоз і строми ендометрія, який оточений гіпертрофованим і гіперплазованих міометрієм.

Занепокоєння викликає висока розповсюдженість цієї форми захворювання, яка за даними авторів, у жінок репродуктивного віку сягає від 5 до 10% [51, 52, 53]. Не дивлячись на те, що аденоміоз часто поєднується із зовнішнім геніальним ендометріозом, деякі вчені вважають його окремою патологією, відмінною за патогенезом та морфологією вражень. Ектопія залоз ендометрія в область міометрія та перешийка матки призводить до гіперпластичного процесу в гладких м'язевих волокнах та змінює місцевий імунітет [9], що супроводжується клінікою аномальної маткової кровотечі, альгодисменореєю, диспареунією та призводить до погіршання якості життя жінки [42, 51, 56, 57].

Стосовно класифікації аденоміозу, то найбільш розповсюдженою є класифікація заснована на поширеності ендометріоїдних гетеротопій. Згідно цієї класифікації виділяють дифузну, вузлову і вогнищеву форми захворювання [58]. У 2016 році на конгресі по ендометріозу в Барселоні

(seUD) до вказаної класифікації було включено склеротичну форму [59]. Наразі пошуки загальноприйнятої класифікації аденоміозу, яка б поєднувала локалізацію, гістологічні варіанти та зону враженого біометрія тривають [57], Автори вказують, враховуючи те, що матка є можливою об'єднуючою ланкою між аденоміозом та ендометріозом, дослідження матки повинно бути обмежене не тільки ендоскопію порожнини матки, але обов'язково поєднуватися з сонографічним дослідженням. За клінічною класифікацією аденоміозу, запропонованою Л.В. Адамян та співавторами (1998), виділяється чотири стадії поширення патологічного процесу [61]:

• стадія I – гетеротопії аденоміоза вражають тільки підслизовий шар;

• стадія II – патологічний процес поширюється на м'язовий шар;

• стадія III – патологічний процес займає всю товщу міометрія, досягаючи серозного покриву матки;

• стадія IV – крім матки в патологічний процес розповсюджується на парієтальну очеревину і прилеглі органи.

В умовах сьогодення триває пошук патогенетичних маркерів аденоміозу для створення персоніфікованого підходу до лікарської тактики. У цьому аспекті цікавим є виділення чотирьох морфофункціональних форм за даними гістологічного дослідження: зростаючу, стабільну, регресуючу та змішану, що дозволяє оцінити особливості кожного випадку аденоміозу в цілому [58].

Не втратила своєї актуальності у формуванні аденоміозу відносна чи абсолютна гіперестрогенія в гормональному забезпеченні жіночого організма. При цьому на сучасному етапі наукового прогресу відзначається, що тазовий ендометріоз, глибоко інфільтруючий ендометріоз та аденоміоз матки мають спільну патофізіологію і можуть бути інтегровані у фізіологічний механізм та нову нозологічну концепцію

«пошкодження та відновлення тканин» (TIAR) [57]. У цьому контексті повідомляється про значення зв'язку домінування естрогенів та чутливості до них маткової тканини в умовах травми. Абревіатура TIAR описує фундаментальну біологічну систему, яка починає діяти в мезенхімальних тканинах після пошкодження тканин та призводить до місцевого продукування естрадіолу.

Хронічна перистальтична активність матки або фаза гіперперистальтики викликають на межі розділу ендометрій-міометрій поблизу перехідної зони мікротравматизацію з активацією механізму TIAR. При постійній травматизації такі ділянки запалення можуть накопичуватися, і все більше естрогенів паракринним шляхом втручаються у контроль яєчників над перистальтичною активністю матки. Хибне коло, що утворилося, призводить до постійної гіперперистальтики та самовідтворення хвороби. Відбувається відкрита аутотравматизація матки з виходом фрагментів базального ендометрію в порожнину очеревини та інфільтрацією базального ендометрію в глибину стінки міометрія. У більшості випадків ендометріозу / аденоміозу слід передбачати причинну подію на початку репродуктивного періоду життя, що швидко призводить до паракринної гіперестрогенії та гіперперистальтики матки. З активацією механізму TIAR, що супроводжується хронічним запаленням та інфільтративним ростом, ендометріоз / аденоміоз молодшої жінки та аденоміоз перед менопаузою в основному мають однакову патофізіологію.

И.О. Карпова (2012) вказує на паралельне зростання частоти гіперплазії ендометрія, аденоміоза, міоми матки при запальних захворюваннях матки [62]. Не втратили актуальності імунологічні дослідження проведені у жінок із аденоміозом. М.І. Ярмолінська (2009) відзначає зміну складу мононуклеарів периферичної крові, зниження активності

Т-клітинного імунітету, пригніченийня функції природних кілерів (cD16 +, cD56 +), та активація β-клітин [63].

При дослідженні патогенетичного тла аденоміозу, як і ендометріоїдної хвороби взагалі, науковці відзначають генетичні чинники, як основу виникнення захворювання [64, 65]. Прямим підтвердженням цього є виявлення високої частоти ендометріозу у родичів першої лінії та монозинотних близнят [58].

Відзначаючи відсутність доказових даних на користь якогось конкретного гена в формуванні аденоміозу, зацікавленість науковців викликає експресія гена PTEN (англ. *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10*) [66, 67].

Продукт цього гена фосфатаза наділений субстратной специфічністю. Цей фермент є значущим супрессором P13K / AKT / TCЖ-сигнального шляху, що говорить про його антионкогенну активність. Мутації цього гена часто виявляють при різних видах спорадичного раку. Крім того, такі мутації найчастіше обумовлюють спадкову схильність до деяких онкологічних захворювань [68, 69, 70].

У своєму дослідженні H. Hu та співавтори (2017) прийшли до висновку, що експресія miR-17 була збільшена в тканинах ендометрію пацієнтів з АМ і може впливати на апоптоз клітин та експресію цикліну завдяки цілеспрямованій регуляції PTEN. Ці результати дозволяють припустити, що miR-17 сприяє виникненню та розвитку АМ [67].

Рівень експресії PTEN залежить від наявності мутації безпосередньо в гені. В його промотерній ділянці, та при зростанні продукції протеїна DJ-1 [71]. Зрозуміло, що експресія PTEN в гетеротопічному ендометрії знижується, та доказової бази даних про його рівень при різних формах аденоміозу ми не зустріли.

Значення у формуванні адономіозу мають зміни експресії генів сімейства R as та RASSF. При цьому відзначаються порушення клітинного циклу, неконтрольована клітинна проліферація, зміни апоптотичних процесів. Як відзначають H. Donninger та співавтори (2016), зміни в експресії цих генів можуть можуть підключити Ras до широкого діапазону сигнальних шляхів, які контролюють старіння, запалення, аутофагію, відновлення ДНК, убіквітацію та ацетилювання білка. При цьому формуються умови для виживання клітин ендометрія в міометрії, гіперплазії міометрія і розвитку різних форм аденоміозу [72].

Досліджуючи особливості патогенетичного тла жінок із вузловими формами аденоміозу, А.А. Шкляр (2015), відзначив підвищення експресії Bcl-2 та Ki-67. Автор відзначає значне зростання Ki-67 в функціональному шарі ендометрія, що надає йому значення маркера аденоміозного патологічного процесу [73].

Залишаються широко досліджуваними роль рецепторів естрогенів, прогестерону, окситоцину при аденоміозі. Так, Zhang та співавтори при дослідженні експресії окситоцинових рецепторів перехідної зони в області дна та перешийка матки в різні фази менструального циклу у жінок з аденоміозом та без нього, виявили їх дисбаланс у хворих на аденоміоз жінок [74]. Клінічно ці зміни призводили порушення скорочувальної активності матки та безпліддя [75].

Не дивлячись на розмаїття наукових публікацій щодо естрогено-прогестеронової рецептивності у вогнищах ектопованого ендометрія, немає повної картини і щодо рівня прогестеронових та естрогенових рецепторів в осередках аденомиоза. Так, C. Chapron та співавтори (2020) показали, що в ендометріоїдних гетеротопіях в секреторну фазу циклу рівень експресії ER був вище, ніж в нормальному ендометрії [76]. S. Gordts та співавтори (2018) продемонстрували, що при аденоміозі як

в ектопічному, так і в еутопічному ендометрії знижується експресія ПР типу В [77]. При аналізі сучасної літератури ми знаходимо широкомасштабні дослідження експресії генів в еутопічній тканині, що свідчать про резистентність до прогестерону, вони часто суперечливі, можливо через динамічну природу цієї тканини, тоді як пригнічена експресія рецепторів прогестерону підтримується в ектопічній, але не евтопічній тканині [33]. Є також дані про те, що при аденоміозі і в базальному шарі ендометрія і ектопічному ендометрії знижується експресія ПР і збільшується експресія ER [79].

Таким чином, дані літератури про рецепторне тло вогнищ аденоміозу досить суперечливі і вимагають подальшого вивчення.

1.5 Сучасні можливості діагностики аденоміозу

Багатьма авторами відзначається трудність у постановці діагноза аденоміозу [7, 9, 79]. Це пояснюється тим, що рутинне фізикальне обстеження при цій формі захворювання малоінформативне. При цьому наголошується на етапності скринінгу захворювання, починаючи з ретельного збору анамнезу та оцінки клінічної картини захворювання.

Після виконання стандартного загально клінічного та гінекологічного досліджень,а за необхідності і ректовагінального обстеження, проводиться розширена кольпоскопія, онкоцитологічне дослідження; сонографічне дослідження органів малого таза і нирок (при наявності ретроцервікального ендометріозу); визначення онкомаркерів (СА-125 – при ендометріозі яєчників, СЕА, МСА – при ретроцервікальному ендометріозі); ректороманоскопія чи колоноскопія з біопсією при наявності ретроцервікального ендометріозу; цистоскопія з біопсією при наявності інфільтратів позаміхуровій клітковині, або за наявності скарг на циклічну гематурію; КТ або МРТ при поширених формах ендометріозу і, нарешті, лапароскопія [80, 81, 82, 83, 84, 85,86].

Ультразвукове дослідження займає провідне місце серед не інвазивних методів діагностики аденоміозу. За даними авторів, точність виявлення захворювання при цьому сягає від 20 до 86% [59]. Р.А. Барто та співавтори (2019) до сонографічних ознак аденоміозу відносять візуалізацію в міометральному шарі наступних змін: гіперехогенних включень в стінках матки з дифузним хаотичним розташуванням, зниження ехогенності, потовщення субендометріальної зони, розмитість шарів матки, відсутність зони розмежування або зазубринки в проекції базального шару, асиметрію стінок матки більше 3 мм, локальне потовщення стінки матки, ефект вертикальних смуг [7].

Описуючи вузлову форму аденоміоза, автори відзначають наявність в міометрії одного (найчастіше) або декількох ехопозитивних вогнищ однорідної структури та високої щільності, які мають неправильну форм, розмірами від 2 до 6 мм. Часто виявляють дрібні анехогені з дрібнодисперсним всістом включення, або порожнини. При цьому ехогенність їх може бути як підвищеною, так і зниженою. Якщо вузол розташований субмукозно, то найчастіше деформується порожнина матки [88, 89]. Товщина матки при різних формах аденоміозу, різна, та залежить від фази менструального циклу.

Відзначаючи важкість диференційної діагностики лейоміоми, аномалій розвитку матки та вузлової форми аденоміозу, особливо при великих розмірах зміненого міометрія, автори [90] описують хибний діагноз аденоміозу при гематометрі другого рогу «дворогої» матки.

Тому для покращення діагностування аденоміозу в умовах сьогодення сонографічне дослідження в В-режимі поєднують з колірним і спектральним доплерівським дослідженням, створенням 3D і 4D зображень при мультипараметричному УЗД [91, 92]. Із інноваційних методик ультразвукових досліджень цікавими є застосування еластографії, яка основана на визначенні еластичності (або пружності) нормальних і

патологічно змінених тканин при аденоміозі. В.В. Лазуренко (2020), застосувавши визначення параметрів ультразвукової еластографії зсувної хвилі у 128 пацієнток у віці від 27 до 53 років з аденоміозом, і/або гіперпластичними процесами ендометрія, дійшов висновку, що аденоміозні порушення в ультраструктурі тканини супроводжуються зміною жорсткості міометрія, які можна виявити за допомогою ультразвукової еластографії. Застосована авторами методика дозволила провести персоніфікований підхід при відборі пацієнток для оперативного втручання [93].

Серед інноваційних діагностичних методик в постановці діагноза аденоміоз все більшу популярність набирає МРТ дослідження. Якщо середня точність УЗ-діагностики аденоміозу за даними В.Н. Демидова (2010) складає 88,7%, чутливість – 91,5%, а специфічность – 86% [94], то ці ж параметри при МРТ сягають 95% [88]. K. Tamai та співавтори до МРТ ознак аденоміозу I ступеня віднели потовщення, «зазубренность» перехідної зони до 0,5-0,8 см; трубчасті чи кістозні порожнини в перехідній зоні до 2 мм в діаметрі, окремі дрібні вогнища або зони неоднорідної структури в міометрії, дрібні кісти, розташовані безпосередньо біля перехідної зони. Ознаками II ступеня аденоміозу до вище означених вище змін додаються збільшення матки за рахунок переднезаднього розміру з різницею в товщині стінок більш 5 мм, проникнення базального шару ендометрія в міометрій більш ніж на половину товщини міометрія, збільшення кількості та розміру гетерогенних і кістозних включень в перехідній зоні. Для III стадії характерні також множинні вогнища та кістозні порожнини в міометрії схожі за МР-характеристиками із базальним шаром ендометрія. Розміри матки значно збільшені, відзначається проникнення ендометрія на всю товщу міометрія, з утворенням у ньому гетерогенних зон і вогнищ різної форми і розміру, формуванням в перехідній зоні множинних дрібних

кіст і порожнин діаметром 2 мм і більше з геморагічним вмістом або ознаками кальцифікації згустків крові. При IV ступені поширення аденоміозу в патологічний процес втягуються вісцеральна і парієтальна очеревина з формуванням вираженого злукового процесу. Контури матки нерівні, горбисті за рахунок ендометріоїдних гетеротопій на її поверхні. Визначаються кісти з підвищеним МР-сигналом на Т2-відображеннях, порожнини різного діаметру, заповнені неоднорідним геморрагічним вмістом [95]. Та не дивлячись на позитивні сторони методу в уточненні локалізацій, форм, поширення гетеротопічного процесу, можливості виконання диференціальної діагностики між вузловою формою аденоміозу з деформацією порожнини матки та субмукозним міоматозним вузлом, висока цінова політика обстеження не дозволяє використовувати метод як рутинний скриніну в діагностиці захворювання.

Гістероскопія. Все більшого значення в діагностуванні внутрішнього ендометріозу набуває гістероскопічне дослідження. Безперечною перевагою методу є безпосередня візуалізація порожнини матки: розмірів, стану ендометрію, наявності ендометріоїдних вогнищ, сінехій, поліпів, субмукозних вузлів. Т.Б. Манухіна (2008) вказує, що при для вузлової форми аденоміозу характерним є розширення порожнини матки, її деформація за рахунок враженого ендометріозом міометрія. Множинні вузли аденоміозу змінюють рельєф стінки матки, придаючи йому вигляд бджолиних стільників [96]. Гістероскопія надає можливість одночасно резектоскопічно видалити аденоміозні вузли розміром більше 1,5 см, а при дифузному поверхневому аденоміозі провести збір зразків для гістологічного дослідження під візуальним контролем, надає цьому методу особливої цінності [97, 98].

У сучасних умовах розвитку інноваційних технологій, все більш поширеною є використання в діагностичному процесі патології порож-

нини матки офісної гістероскопії. Перевагами методу є як можливість проведення дослідження в амбулаторних умовах, поєднання з УЗД, проводення без розширення цервікального каналу та введення гінекологічних дзеркал, а під час процедури є можливість енуклеювання поверхневих вогнищ аденоміозу, евакуації кістозних геморагічних уражень діаметром менше 1,5 см для подальшого дослідження. Нарешті, при офісній гістероскопії можна виконувати абляцію ендометрія з додатковим видаленням основи [99, 100].

На жаль, при гістероскопії неможливо визначити форму і ступінь аденоміозу, що дозволяє адекватно вибрати тактику подальшого ведення пацієнтки.

Додаткові методи дослідження. Не дивлячись на значення візуальної діагностики в виявленні аденоміозу, триває пошук маркерів неінвазивного скригну захворювання. До недавнього часу широко з цією метою використовувався рівень онкомаркера СА-125 [101]. Та в Національному консенсусі щодо ведення пацієнток з ендометріозом зазначається, незважаючи на можливість підвищення рівня СА-125 у сироватці при помірних і важких формах ендометріозу, його використання як одного з рутинних методів при цьому захворюванні не є інформативним [1]. Такої думки автори прийшли спираючись на низьку чутливість даного маркера – лише 28%, при специфічності – 90% [102].

Систематичний огляд та мета-аналіз, проведений у 2016р для визначення точності діагностики ракового антигену 125 в постановці діагнозу ендометріоз, продемонстрував наступне: СА 125 добре працює як стандартний тест, що полегшує прискорену діагностику ендометріозу. Та, на жаль, негативний тест, СА 125 <30 одиниць/мл, не може виключити ендометріоз [103]. N.F. Vlahos та співавтори (2010) при дослідженні рівня СА-125 у жінок із аденоміозом, відзначили зниження

його рівня, при цьому зазначаючи на незмінність показника до та після лікування [99].

Таким чином, рівень СА-125 однозначно не може вважатися скринінговим маркером аденоміозу, та може бути використаним у контролі лікування та визначення рецидивування процесу.

Аналізуючи стан проблеми, хотілося б відзначити новітні напрями пошуку маркерів аденоміозу, зокрема рівня анексину А2 [105] та β-катенін [106, 107]. За даними авторів, імуногістохімічне дослідженнята ІФА виявили вищу експресію ANXA2 в еутопічному та ектопічному ендометрії тканин аденомізу, тоді як білок β-катеніну був знижений [106]. Дослідники відзначили значущу позитивну кореляцію між експресією ANXA2 та ступенем дисменореї, та негативну лінійну кореляцію між експресією β-катеніну та ступенем дисменореї в ектопічному ендометрії. Автори дійшли висновку, що ці результати є свідченням кореляції підвищеного рівня ANXA2 і менш вираженого β-катенін із асоційованою аденоміозом дисменореєю. Це може дати нову інтерпретацію діагностиці та лікуванню дисменореї, пов’язаної з аденоміозом [106].

Отже, пошук універсальних скринінгових маркерів аденоміозу триває. Можливо, в близькому майбутньому ми отримаємо діагностичні неінвазивні тести ендометріоїдної хвороби.

1.6 Особливості клінічної картини аденоміозу

Аденоміоз – це доброякісне захворювання матки, що вражає жінок різного віку з різними симптомами. Головними клінічними ознаками захворювання є дисменорея, диспареунія, хронічний тазовий біль, безпліддя, порушення менструального цикла, аномальні маткові кровотечі [81, 108, 109, 110, 111, 112].

До клінічних симптомів аденоміозу відносяться також гастроінтестинальні симптоми, які хвилюють жінок в перименструальному періоді, болі в кишківнику, диспепсичні циклозалежні розлади. Стосовно сечовидільної системи – біль при сечовипусканні, гематурія [113, 114, 115].

Підозрілим щодо діагностики ендометріозу є зниження фертильності у молодих жінок з овуляторним менструальним циклом, інтактними матковими трубами та виключеним чоловічим фактором безпліддя [116]. Цікавими є повідомлення про скомпрометований алергічний статус у жінок із виявленим в майбутньому ендометріозом [116]. Авторами відзначається зміна психологічних характеристик, підвищення тривожності, часті мігрені, депресивні розлади, гіпоестрогенізм у жінок із ендометріоїдною хворобою [117, 118, 119]. Інколи захворювання має безсимптомний перебіг та виявляється лише порушенням фертильності [13].

1.7 Аденоміома як особлива форма ендометріозу

Термін аденоміома визначає обмежені пухлиноподібні маси, що складаються з гладком'язової тканини, ендометріоїдних залоз та строми [120]. Вони є надзвичайно рідкісними пухлинами і подібні до своїх маткових аналогів [121]. Огляд літератури виявив 34 випадки позаматкових аденоміом. Найбільш поширеними місцями були параректальний простір, яєчник та широкі зв’язки. Інші локалізації таза включали круглі зв’язки, параоваріальну, параметральну та тазову стінки. Позаматкові аденоміоми були розташовані в печінці, верхній частині живота, паховому рубці, апендиксі та брижі тонкої кишки [122, 123, 124].

Клінічно захворювання проявляється болем у черевній порожнині та дисменореєю [125]. Для ідентифікації аденоміозних мас використо-

вуються різні способи візуалізації, але остаточний діагноз неможливо поставити до операції в жодному з випадків. Хірургічне висічення – це основна складова лікування. P.G. Paul та співавтори (2018) описали три випадки позаматкових аденоміом, які були розташовані в ректальному просторі, круглій зв'язці матки та яєчнику. Ці випадки лікували лапароскопічним висіченням, а діагноз підтверджували гістопатологічним дослідженням [123].

Таким чином, незважаючи на появу сучасних діагностичних методик, питання верифікації аденоміотичного процесу не можна вважати вирішеним. Відсутність однозначної теорії патогенезу різних форма аденоміозу не дозволяє розробити універсальний протокол ведення таких пацієнток. Проведені дослідження свідчать про яскраву та різноманітну клініку ендометріоїдної хвороби, що потребує проведення своєчасних та сучасних діагностичних заходів та персоніфікованої терапії.

1.8 Аденоміоз та фертильність жінок репродуктивного віку

Не зважаючи на численні повідомлення про аденоміозну зміну матки у багатонароджуючих жінок, все більше доказів свідчать про зв'язок цього захворювання з безпліддям та з порушеннями гестаційного процесу [127, 128, 129, 130]. У дослідженні, проведеному J.M. Puente та співавторами (2016) серед безплідних жінок, вказується, що поширеність аденоміозу становила 24,4% серед жінок 40 років і 22% у жінок – до 40 років [127]. Автори відзначають зростання цього показника до 38,2% у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі, особливо при випадках повторної втрати вагітності, та до 34,7% при вагітностях, що настали після ДРТ [131].

У даний час безпліддя вважається однією з можливих клінічних проявів аденоміозу, і було запропоновано декілька теорій для пояснення

основних механізмів його формування [132]. Одним із механізмів що сприяють порушенню фертильності при аденоміозі вважається аномальний внутрішньоутробний транспорт, зумовлений змінами аденоміозом порожнини матки, порушенням перистальтики матки, маткових труб, що перешкоджає транспорту сперми та зиготи [133]. Внутрішній міометрій та перехідна зона, мають дисфункціональну гіперперистальтику та підвищений внутрішньоутробний тиск, що негативно вливають на інвазивні процеси при ранній імплантації [134].

За даними систематичного огляду та мета-аналізу результатів лікування ДРТ при аденоміозі, який включав 11 досліджень та 519 пацієнтів з діагнозом аденоміозу, верифікованому при УЗД та МРТ, було підтверджено згубний вплив захворювання матки на репродуктивний результат [135]. При цьому відзначено, що швидкість імплантації, клінічна вагітність на цикл, клінічна вагітність на перенесення ембріонів, тривалість вагітності та рівень народжуваності серед жінок з аденоміозом були значно знижені, тоді як частота викиднів була збільшена. Дослідження також продемонструвало, що лікування до ДРТ із застосуванням GnRH може бути корисним для підвищення рівня настання та збереження вагітності [135].

Що стосується зв'язку між ендометріозом, аденоміозом та фертильністю, результати систематичного огляду та метааналізу, опублікованого в 2014 році щодо жінок після операцій з приводу ректовагінального та колоректального ендометріозу, повідомили про зниження ймовірності вагітності на 68% у жінок, які бажали завагітніти [132]. В останній ретроспективній групі жінок після ДРТ, наявність аденоміозу впливала на клінічну частоту вагітності, рівень народжуваності та частоту самовільних абортів. Зокрема, порівняно з жінками, які страждали лише на ендометріоз, у тих, хто страждав аденоміозом, був значно нижчий рівень настання клінічної вагітності (26,4 проти

12,5%) та рівень народжуваності (26,4 проти 12,5%). Подібні результати були зареєстровані у жінок з ендометріозом та аденоміозом [133]. Ці докази є підтвердженням негативного впливу аденоміозу на репродуктивний результат.

Перебіг природної вагітності чи вагітності після ДРТ при аденоміозі – проблема, яка тривожить як акушерів, так і репродуктологів всього світу. Науковці відзначають, що при аденоміозі настання вагітності відбувається у більш пізньому репродуктивному віці. У жінок з аденоміозом підвищений ризик передчасних пологів (скориговане співвідношення шансів [aOR] 1,84; 95% ДІ 1,32–4,31), передчасного розриву оболонок (aOR 1,98; 95% ДІ 1,39–3,15) [134]. Автори відзначають, жінки, яким було діагностовано аденоміоз при УЗД або МРТ до вагітності, мали значно вищий ризик кесаревого розтину (OR 4,5; 95% ДІ 2,1–9,7), малий для гестаційного віку плід (OR 4,3; 95% ДІ 1,8–10,3), післяпологові кровотечі (OR 6,5; 95% ДІ 2,2–19,0), неправильне положення плода (OR 4,2; 95% ДІ 1,6–10,8) [135]. A. Hashimoto та співавтори (2018), опублікували результати дослідження, що включало ретроспективний випадок – контроль, згідно з яким, аденоміоз був пов'язаний з підвищеним ризиком невиношування вагітності у другому триместрі (OR 11,2; 95% ДІ 2,2–71,2), прееклампсією (OR 21,0; 95% ДІ 4,8–124,5) та порушенням розташування плаценти (OR 4,9; 95% ДІ 1,4–16,3) [136]. H. Tamura та співавтори (2017), вказують, що тип аденоміозу може впливати на результат вагітності: при аденоміозі дифузного типу в порівнянні з вогнищевим, відзначається збільшений гіпертонус вагітної матки та інфікованість порожнини матки та вища частота істмікоцервікальної недостатності [134].

В проспективному японському когортному дослідженні, яке стосувалося результатів завершення не стації, відзначалося, що аденоміоз був фактором ризику передчасних пологів (до 37 тижнів): (OR 2,49; 95%

ДІ 1,89–3,41), ранніх передчасних пологів (з терміном до 34 тижнів) (OR 1,91; 95% ДІ 1,02–3,55). При цьому відзначалася низька вага при народженні – менше 2500 г (OR 1,83; 95% ДІ 1,36–2,45), низька вага при народженні менше 1500 г (OR 2,39; 95% ДІ 1,20–4,77) та затримка розвитку плода (OR 1,68; 95% ДІ 1,13–2,51) [137].

Що стосується патогенетичних механізмів, пов'язаних з акушерськими ускладненнями при аденоміозі, роль запалення, збільшення продукції простагландинів у міометрії, раннє формування хоральної та плацентарної недостатності при зростанні скоротливості матки та внутрішньо-маткового тиску, було висунуто як пояснення зв'язку з передчасним завершенням гестаційного процесу [138]. Причиною акушерських ускладнень при аденоміозі науковці пов'язують із порушенями розташування плаценти, особливостями змін спіральних артерій міометрія та глибиною інвазивності при процесі плацентації [139, 140].

Однак, дослідники з проблеми впливу аденоміозу на фертильність, відзначають необхідність у визначенні критеріїв для встановлення діагнозу та класифікації аденоміозу, щоб розробити та порівняти однорідні дослідження. Це дозволило б клініцистам оцінити вплив тяжкості та ступеня захворювання на прогноз настання та виношування вагітності, та визначити оптимальний терапевтичний підхід у пацієнтів з аденоміозом [56].

Для цього необхідні подальші протоколи досліджень як з епідеміологічної, так і з фізіо-патологічної точки зору.

Таким чином, оптимізація діагностування аденоміозу, створення універсальної класифікації ендометріоїдної хвороби, дозволить належним чином провести етіопатогенетичне, своєчасне лікування та профілактувати акушерські ускладнення при аденоміозі.

1.9 Сучасні підходи до лікування аденоміозу

Науковцями проведено немало клінічних досліджень, присвячених консервативній та оперативній терапії аденоміозу. Для гормональної терапії аденоміозу використовували різні групи препаратів, головна мета їх призначення полягає в пригніченні функції яєчників і в першу чергу в зниженні продукції естрогенів, що повинно призводити до інволюції ендометріоїдних гетеротопій. Обґрунтування медикаментозного підходу до лікування базується на основних патогенетичних механізмах формування аденоміозу: аберації статевих стероїдних гормонів, порушенні апоптозу та посиленні запалення. В даний час існує декілька негормональних підходів до консервативного лікування хвороби та гормональних методів лікування [141, 142, 143]. Для лікування невропатичного болю рекомендується використання нейромодуляторів [81].

Одним із широко відомих гормональних препаратів, які використовуються в лікувальній практиці, є прогестини [144, 145]. Антипроліферативний та протизапальний ефект цих препаратів передбачає їх використання в лікуванні аденоміозу головним чином для контролю симптомів болю.

У своїй роботі Y. Osuga (2017), спираючись на результати проведеного рандомізованого, подвійного сліпого, багатоцентрового, плацебо-контрольованого дослідження, що вивчало стан болю у жінок із аденоміозом на тлі 16-тижневої терапії DNG, показало значне зниження інтенсивності болю у тих, хто отримував лікування [146].

Внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел (LNG-IUS), також є ефективним, зворотним та довготривалим лікуванням, що успішно застосовується для лікування аденоміозу. Вона показала себе надзвичайно ефективною для усунення аномальних маткових кровотеч та зменшення об’єму матки в довгостроковому плані лікування, та

викликала загальне задоволення від терапії у 72% жінок із аденоміозом [146].

В умовах сьогодення триває розробка нових препаратів лікування аденоміозу з позиції отримання нових знань щодо патогенетичних механізмів аденоміозу. До таких препаратів можна віднести селективні модулятори рецепторів прогестерону, інгібітори ароматази, вальпроєву кислоту та антитромбоцитарну терапію [147, 148, 149].

Оскільки аденоміоз – це постійно прогресуюче захворювання, терапевтичні заходи вимагають плану лікування на все життя [150]. Саме тому більшість науковців схиляються до поєднаної консервативно-оперативної тактики щодо впливу на аденоміоз із урахуванням планів дітонародження.

Відповідно до патогенних механізмів, поєднання медичних гормональних та негормональних методів лікування можуть застосовуються для лікування болю та кровотеч та для поліпшення результатів фертильності. Застосування GnRH показано перед лікуванням безпліддя у жінок з аденоміозом для покращення шансів на вагітність [152]. Найвищий рівень вагітності відзначається, за даними авторів, при використанні методик допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) із використанням заморожених ембріонів після попередньої терапії GnRH [153].

При лікуванні АМК та дисменореї використання GnRH рекомендовано коротким курсом через можливість настання менопаузальних розладів [149].

Тому у жінок репродуктивного віку рекомендоване застосування прогестинів. Цей вибір зумовлено антипроліферативним та протизапальним ефектом та децидуалізацією, а потім атрофією тканини гетеротопованого ендометрія, що спричиняє значне зменшення аномальних кровотеч [149].

Науковцями відзначено, що при досить високій ефективності деяких консервативних методів лікування, гормонотерапія спричиняє лише тимчасову регресію гетеротопій, та в більшості випадків після її припинення, симптоми захворювання поновлюються [154]. А через 4-6 місяців після закінчення застосування гормональних препаратів зміни такі ж, як і у пацієнток, що не отримували лікування [155].

Аналізуючи стан консервативного лікування аденоміозу в умовах сьогодення, хочеться відзначити, що на сьогодні не знайдено препарату з прицільним та довгостроковим впливом на аденоміоз, і немає конкретних вказівок щодо найуспішнішого та без рецидивного ліквання. Тому дослідження в цьому напрямку тривають. Цікавими і перспективними є розробки в області антиангіогенних чинників в якості методів лікування аденоміозу [156, 157].

Суть антиангіогеної терапії полягає в придушенні утворення і зростання нових судин за допомогою або системної блокади ангіогенної активності промоутерів ангіогенезу – СЕФР, та основного фактора росту фібробластів (ФРФ-2), або за рахунок блокування біосинтезу ангіогенних молекул, чи їх рецепторів на ендотеліальних клітинах судинах, нейтралізуючи їх активність.

Вибір методу і стратегії терапії адеоміозу в наш час носять дискусійний та іноді суперечливий характери. Впродовж довгих років єдиним методом лікування аденоміозу був оперативний. Гістеректомія і зараз розглядається багатьма авторами, як метод вибору в тих випадках, коли жінка не планує в подальшому народжувати. Однак, все більше і більше поширюється органозберігаючі лікування аденоміозу (консервативне або оперативне зі збереженням органу).

Обговорюючи хірургічний підхід до лікування аденоміозу жінок із невиконаною репродуктивною функцією, дослідники схиляються до думки, що слід проводити малоінвазивне хірургічне лікування, інфор-

муючи пацієнтку про потенційні ризики у разі вагітності [158]. Малоінвазивні хірургічні варіанти лікування включають абляцію ендометрію, гістероскопічну резекцію ендометрія та аденоміоми, лапароскопічну резекцію аденоміозу, високоінтенсивну сфокусовану ультрасонографію та емболізацію маткових артерій. Однак надійних доказів, що підтверджують ефективність такого втручання при лікуванні аденоміозу, досі не достатньо.

До таких новітніх методик можна віднести емболізацію маткових артерій (ЕМА). У своєму повідомленні Man Deuk Kim та співавтори (2011), провівши лікування 40 пацієнтів з аденоміозом без лейоміоми, діагностованих на МР-томографії із застосуванням ЕМА, відзначили: всі пацієнти із темним СІ аденоміозом виявляли повний некроз (100%). Серед шести пацієнтів з гетерогенною СІ або СІ, рівною міометрію, лише двоє (33,3%) виявили повний некроз ($p<01$). З 16 пацієнтів з повним некрозом, які спостерігались до 18 місяців, жоден з них не повідомляв про повторні менорагії. З п’яти пацієнтів без некрозу лише один не мав симптомів за 18 місяці. Автори дійшли висновку, що ЕМА за протоколом 1-2-3 є безпечним та високоефективним методом лікування для досягнення повного некрозу аденоміозу. Темний СІ аденоміозу є найбільш сприятливим прогностичним фактором в порівнянні із гетерогенною СІ або СІ, рівною біометрію [159].

Досить часто зустрічаються повідомлення про успішне органозберігаюче лікування симптоматичного аденоміозу за допомогою фокусованої ультразвукової хірургії з магнітно-резонансною керованістю (MRgFUS). Автори вказують на високу ефективність такої терапії, зрівнюючи її з гістеректомією [160].

При лікуванні усіх форм аденоміозу одним із ефективних методів терапії є гістероскопічна аблація [161, 162]. Ефективність від виконання такої терапії залежить від глибини враження гетеротопіями міометрія та

використання енергій: електрична, фотохімічна, радіохвильова тощо [163].

Велике значення у подолання аденоміозу належить хірургічним методам лікування. До операції схиляються при вузловій формі аденоміозу, дифузній формі при відсутності ефекту від гормонального лікування протягом трьох місяців, при поєднанні аденоміозу та гіперплазії ендометрія, формуванні аденоміозу на тлі іншого гінекологічного захворювання, яке само по собі є показанням до хірургічного втручання [89].

У сучасному гінекологічному товаристві широко обговорюються об'єми хірургічного втручання, оптимальні доступи, використання новітніх енергій при оперативному втручанні з приводу аденоміозу у жінок із невиконаною репродуктивною функцією.[164, 165].

Гістеректомія донедавна вважалася єдиним методом подолання аденоміозу. При цій операції традиційним є лапаротомний доступ, та завдяки широкому впровадженню лапароскопічної хірургії в гінекології, науковці відзначають переваги саме лапароскопічного втручання при цій патології. До переваг лапароскопічного вибору (одно чи мультипортового) оперативного втручання відзначаються: більш ранню виписку із стаціонару, пришвидшене відновлення працездатності, косметичні переваги, зменшену крововтрату [166, 167, 168, 169, 170, 171].

Нереалізованість репродуктивної функції у жінок фертильного віку змушує науковців до пошуків більш щадних методів лікування аденоміозу. До таких методик відносяться консервативна міомектомія та різні пластичні оперативні втручання на матці [172, 173].

Дифузна форма аденоміозу третього і четвертого ступенів, вузлові та змішані формами захворювання донедавна оперувалися лише тотальною гістеректомією. В даний час з розвитком нових оперативних

технологій в гінекології з'явилися нові можливості оперативного лікування цих форм аденоміозу із застосуванням численних ексцизій них та не ексцизій них методик [174, 175, 176, 177]. У цьому аспекті метод аденоміомектомії, запропонований японським професором H. Osada (2011), набув широкого розголосу та підтримки у операторів всього світу [177]. Завдяки запропонованій методиці було досягнуто усунення симптомів захворювання, зниження відсотку рецидивування хвороби, відновлення репродуктивної функції [178, 179].

Таким чином, цілком очевидно, що неможливо в даний час знайти універсальну схему лікування для всіх пацієнток із аденоміозом [180]. Навіть найбільш вдалі алгоритми терапії не дозволяють досягти повного клінічного ефекту. Відповідно, пошук нових методів лікування з урахуванням наявних даних про патогенез та етіологію захворювання повинен постійно продовжуватися.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

Відповідно до мети дослідження і поставлених для її вирішення завдань було обстежено 100 жінок репродуктивного віку з аденоміозом (АМ), які звернулися для хірургічного лікування у відділення оперативної гінекології. У своїй роботі ми спиралися на класифікацію Міжнародної гістологічної класифікації пухлин жіночих статевих органів [1, 30, 141], в якій приведено два терміни, що описують формування ендометріоїдних гетеротипій в товщі міометрія – «внутрішній ендометріоз» і «аденоміоз» (АМ).

Когортне дослідження носило ретроспективно-проспективний характер. Для порівняльного аналізу різних форм захворювання пацієнтки були розділені на дві групи:

- група 1 – 50 жінок з вузловою формою АМ.
- група 2 – 50 пацієнток з дифузною формою АМ.

Критерії включення:

- вік пацієнтки від 18 до 45 років;

симптоматичний АМ (гіперменструальний синдром, больовий синдром);

- відсутність ефекту або неповний ефект від консервативної терапії;

- оперативне лікування з гістологічним підтвердженням діагнозу.

Критерії виключення:

- онкологічні захворювання репродуктивної системи;

- декомпесовані форми соматичної захворюваності.

Під час вступу пацієнтки були повністю обстежені і після оцінки клінічного стану, ефекту від попередньої терапії, приймалося рішення

про оперативне лікування. Всім пацієнткам було проведено хірургічне лікування. У групі 2 пацієнткам проводили екстирпацію матки без придатків лапароскопічним або лапаротомічним доступом.

Протипоказаннями до виконання лапароскопічної радикальної операції на матці були:

- протипоказання до накладення пневмоперитонеуму;

- протипоказання до знаходження пацієнтки в положенні Тренделенбурга;

- виражений спайковий процес в черевній порожнині з обширним залученням кишечника після неодноразових порожнинних хірургічних втручань.

У групі 1 20 жінкам була проведена гістеректомія, а 30 жінок з вузловою формою АМ, не дивлячись на високий ризик рецидиву, наполягали на збереженні матки внаслідок відсутності дітей або бажання продовжити свою репродуктивну функцію.

Надалі операційний матеріал облямовували на гістологічне дослідження. Забір матеріалу для імуногістохімічного дослідження в групі 1 здійснювали з тканини аденоміозного вузла і з ендометрія. У групі 2 для цих цілей сікли ділянку міометрія з розташованими в ньому ендометріоїдними гетеротипіями.

У всіх випадках діагноз АМ був підтверджений гістологічно. Проспективний аналіз проводили відносно пацієнток, яким було проведено органозберігаюче лікування. 20 пацієнткам після посічення вузлів АМ на 6 місяців був рекомендований прийом комбінованих оральних контрацептивів, а 10 хворим, враховуючи великий об'єм ушкодження і високу вірогідність реактивації процесу, на три місяці з метою зниження ризику рецидиву призначали депо-форми агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (а-ГнРГ).

Первинною кінцевою точкою дослідження з'явився рецидив захворювання, вторинною кінцевою точкою – настання вагітності.

Удосконалена нами тактика діагностичних заходів у жінок із вузловою формою аденоміозу та бажанням зберегти репродуктивну функцію включала використання не тільки традиційного ехографічного дослідження, а й магнітно-резонансної томографії напередодні оперативного лікування.

Оптимізація оперативного лікування вузлової форми аденоміозу для проведення органозберігаючих операцій включала наступні моменти:

- кліпування маткових артерій та накладання суддинних бульдогів на лійково-тазові зв’язки для зменшення крововтрати підчас операції;

- гідропрепарування аденоміозного вузла 40 ml 0,9% розчину NaCl або 4 ml Реместипу з метою компресії дрібних судин в ньому і якіснішого видалення вузла.

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) були використані у 30 жінок із ВАМ, які були прооперовані лапароскопічно. У 10 жінок (підгрупа 1.1) були використані КОК, а у 10 – (підгрупа 1.2) – а-ГнРГ. Для порівняння була сформована підгрупа 1.3 (10 жінок), які відмовились від використання гормональної корекції. Тактика ДРТ була загальноприйнятою згідно рекомендацій ряду дослідників [166] із нашим удосконаленням – використання аГнРГ відразу після оперативного лікування та на етапі підготовки до допоміжних репродуктивних технологій.

2.2 Методи дослідження

Загальноклінічне дослідження включало детальний збір анамнезу та скарг.

При зборі анамнезу приділяли увагу спадковості, способу життя (куріння, вживання алкоголю, дія важких стресових чинників, шкідливі

чинники довкілля і робочого місця), перенесеним інфекційним, соматичним і гінекологічним захворюванням, операціям, травмам, з'ясовували алергоанамнез. Детально досліджували менструальну функцію включених в дослідження жінок: вік менархе; регулярність; тривалість і характер менструацій; наявність кров'яних виділень, що «мастять», перед і після менструації. Вивчали характер статевого життя, вік статевого дебюту, число статевих партнерів, контрацепцію. Збирали інформацію про кількість вагітностей, спосіб їх досягнення (самостійна, індукована), перебіг і результат. Відзначали також наявність у минулому оперативних втручань на органах малого таза.

При з'ясуванні історії справжнього захворювання оцінювали скарги, що пред'являлися, їх тривалість, особливості перебігу, лікування (оперативне і консервативне), що проводилося раніше, його ефективність.

При загальному огляді пацієнток оцінювали тип статури, зріст і масу тіла, стан шкірного покриву, розвиток жирової тканини, характер і ступінь обволосіння гормонозалежних зон.

При гінекологічному дослідженні оцінювали розвиток зовнішніх геніталій, характер обволосіння, стан слизової оболонки піхви і шийки матки. При дворучному вагінально-абдомінальному дослідженні визначали положення, розмір, консистенцію і форму матки, її рухливість, хворобливість, а також наявність об'ємних утворень в області придатків матки, вираженість спайкового процесу.

З лабораторних методів дослідження були використані як загальноприйняті (клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення групової і резус приналежності крові, аналіз біохімічних параметрів і гемостазіограми, що відображають функцію печінки і нирок, глюкози крові, реакція Вассермана, тест на ВІЛ-інфекцію і HBS-антиген, електрокардіографія, рентгенографія органів грудної порож-

нини, дослідження бактеріоскопії вагінального відокремлюваного, цитологічне обстеження мазків шийки матки), так і сучасні високо-інформативні спеціальні методи – ультразвукове трансабдомінальне і трансвагінальне сканування органів малого таза, магнітно-резонансна томографія, гістероскопія і лапароскопія.

Усіх жінок перед оперативним лікуванням консультували терапевт і анестезіолог, за наявності свідчень проводилася консультація іншими фахівцями.

Оцінку гормонального статусу проводили в ранню фолікулінову фазу менструального циклу (на 3-5-й день) шляхом визначення в плазмі крові вмісту наступних гормонів: лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (Е2), пролактину (ПРЛ), тиреотропного гормону (ТТГ), вільної фракції тироксину (fТ4), вільної фракції трийодтироніну (fТ3), тестостерону (Т), кортизолу (К), 17-гідроксипрогестерону (17-ОП), дегідроепіандростерону (ДЕА), дегідроепіандростерон-сульфату (ДЕА-с); антимюлерів гормон (АМГ). У другій фазі менструального циклу (21-24-й день) в крові визначали концентрацію прогестерону (П) і Е2. Кров для аналізу брали з ліктьової вени натщесерце. Визначення концентрації гормонів проводилося за загальноприйнятими методиками [182].

Дослідження системи гемостазу проводили шляхом визначення наступних параметрів: протромбіновий індекс (ПТІ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТБ), міжнародні нормалізовані відносини (МНВ), концентрації фібриногену, D-димера, активність антитромбіну III (АТ III) за загальноприйнятими методиками [182].

Ультразвукове дослідження геніталій на апараті «Volusion E8 Expert» (США) здійснювали з використанням трансвагінального датчика з частотою 6,5 Мгц, з програмним забезпеченням для реалізації

триплексного режиму сканування (сірошкальний в-режим в поєднанні колірного і імпульсного доплера в масштабі реального часу – «real-time processing»). Ультразвукове дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [181] в динаміці: у I фазу циклу (на 7-10-й день), а потім в II фазу (на 6-7 день після овуляції). Починали сканування трансабдомінально (з наповненим сечовим міхуром) для виключення наявності об'ємних утворень в малому таза. Після чого сечовий міхур спорожняли і продовжували дослідження вагінальним датчиком: оцінювали положення матки в порожнини малого таза, її форму, вивчали структуру міометрія, оцінювали наявність розширених вен малого таза, патології маткових труб і шийки матки, визначали кількості антральних фолікулів.

МРТ-дослідження проводили на магнітно-резонансному томографі «Optima MR450w» (США), з напруженістю поля надпровідного магніту IT, без контрастного посилення, при малому і середньому наповненні сечового міхура. Усі МРТ-дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [181]. Дослідження проводили в I фазу менструального циклу, при неповному спорожненні сечового міхура і очищеній товстій кишці. Перед МРТ всім жінкам проводили оглядовий знімок органів черевної порожнини і малого таза, на якому вивчали топографію органів сечовидільної системи і внутрішніх статевих органів, а також їх взаємне розташування.

Гістероскопія дозволяла вивчити стани порожнини матки і виключити наявність внутрішньо маткової патології. У більшості випадків для проведення гістероскопії доводилося розширювати цервікальний канал.

При виявленні аномалій ендометрія або ендоцервікса проводили біопсію або роздільне діагностичне вискоблювання порожнини матки і шийки матки з подальшим гістологічним дослідженням отриманого

матеріалу. Гістероскопію проводили під внутрішньовенним наркозом [166].

Лапароскопію виконували в умовах ендотрахеального наркозу за стандартною методикою [166].

Дослідження гістологічних препаратів проводилося в світловому мікроскопі при збільшенні від ×50 до ×1000 за загальноприйнятими методиками [183].

Проведено комплексне морфологічне і імуногістохімічне (ІГХ) дослідження [183]. Для ІГХ аналізу використовувалися моноклональні антитіла до антигену Ki-67 і PTEN фірми DAKO в розведенні 1:100 з попереднім термічним демаскуванням антигенів в ретривері pH 6.0 і використанні стрептовідин-біотину і ДАБ. Результати ІГХ реакції оцінювали у відсотках: враховувалася кількість забарвлених ядер на 100 клітин. Вивчалися наступні ІГХ параметри: експресія Ki-67 епітелію залоз ендометрія (Ki-67 епітелій), експресія Ki-67 в клітинах строми ендометрія (Ki-67 строма), експресія PTEN в клітинах епітелію ендометрія (PTEN епітелій), експресія PTEN в клітинах строми ендометрія (PTEN строма). Результати реакцій оцінювалися по% забарвлених кліток одного типа. Ставилися позитивні і негативні контрольні реакції.

Для вивчення експресії естрогенових (ER) і прогестеронових (PR) рецепторів використовували мишачі моноклональні антитіла до ER і PR [183]. Аналіз результатів для ER і PR проводили з врахуванням кількості забарвлених кліток і інтенсивності забарвлення в поверхневому епітелії, залозах і стромі ендометрія, використовуючи метод гістологічного рахунку Histo-score по формулі: HS=la+lb+3c, де a – відсоток слабо забарвлених кліток, b – відсоток помірно забарвлених кліток, c – відсоток слабо забарвлених клітин. 1,2,3 – інтенсивність фарбування, виражена в балах.

Рівень експресії ER і PR визначали за наступною схемою: 0-10% –

відсутність експресії, 11-80% – слабка експресія, 80-140% – помірна експресія, 141-300% – виражена експресія.

У роботі використовували наступні методи обробки даних [184]:

• критерій Шапіро-Уїлка для оцінки нормальності розподілу показників (для підбору оптимального параметричного або непараметричного критерію порівняння груп дослідження). Вибір ліг саме на цей критерій перевірки на нормальність у зв'язку з його найбільшою потужністю);

• критерій х для таблиць зв'язаності ознак 2*2, 2*3 і 2*5 (для порівняння частот зустрічання ознак в аналізованих групах), у тому числі з використанням поправки Бонферроні (для більшої достовірності при повторному аналізі частини вже проаналізованих даних) і поправки Іетса (при необхідності);

• порівняльний аналіз змінних за допомогою параметричного Т-критерія Ст’юдента для незв'язаних сукупностей (за результатами попередньої перевірки на нормальність). Вибір даного критерію обумовлений його найбільшою потужністю для даних груп;

• критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні для порівняльного аналізу змінних;

• ранговий кореляційний аналіз Спірмена.

Для автоматизації статистичної обробки використовували пакет статистичних програм Statistica for Windows 8.0.

РОЗДІЛ 3
РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ РІЗНИХ ФОРМ АДЕНОМІОЗУ

3.1 Клінічні особливості різних форм аденоміозу

Всім 100 жінкам, включеним в дослідження, провели комплексне клініко-лабораторне обстеження.

Вік обстежених жінок знаходився в діапазоні від 27 до 46 років. Середній вік пацієнток групи 1 склав 34,8±3,3 роки, а в групі 2 – 40,6±4,0 роки. Різниця була статистично достовірною ($p<0,001$).

Дитячі інфекції раніше перенесли 39 (78%) пацієнток групи 1 і 40 пацієнток (80%) групи 2. Згідно отриманих результатів, у обстежених нами пацієнток спостерігалася висока частота екстрагенітальної патології (група 1 – 62%, група 2 – 66%). Звертає на себе увагу висока поширеність у пацієнток з АМ серцево-судинних (28 та 32%) і респіраторних захворювань (18 та 20% віповідно). Крім того, дуже часто АМ розвивався на тлі ендокринної патології (14 та 16%).

Статистично значимих відмінностей ні в частоті, ні в структурі гінекологічних захворювань зафіксовано не було. У структурі запальних захворювань переважали неспецифічні запальні захворювання органів малого таза (78 та 82% відповідно). При аналізі інших варіантів гінекологічної захворюваності пацієнток з АМ, було відмічено, що у них з високою частотою зустрічається гіперплазія ендометрія (62 та 68%), запальні захворювання органів малого таза (78 та 82%), а також ектопія шийки матки (по 80% відповідно).

Згідно з наведеними даними найчастішим хірургічним втручанням у жінок з дифузним аденоміозом (ДАМ) і вузловим аденоміозом (ВАМ) з'явилися гістероскопія і роздільне діагностичне вискоблювання (РДВ) порожнини матки і цервікального каналу, причому в групі 2 (ДАМ) такі втручання раніше перенесли дещо більше жінок (88% в порівнянні

з 62% у пацієнток групи 1 – ВАМ). Показанням для проведення РДВ і гістероскопії найчастіше були маткові кровотечі, гіперплазія ендометрія і поліпи ендометрія. З однаковою частотою в обох групах жінки переносили міомектомії (по 16%). Основними свідченнями до міомектомії були безпліддя і менометрорагії, що призводять до анемії.

Лапароскопії з приводу доброякісних новоутворень яєчників проводилися 68 і 72% пацієнток в групах 1 та 2 відповідно. Таким чином, значимих відмінностей в частоті гінекологічних і соматичних захворювань виявлено не було.

При аналізі спадковості обстежених нами пацієнток було показано, що у більшості з них матері або бабусі мали новоутворення статевих органів (72% міома матки, 22% рак ендометрія, 6% рак шийки матки). Статистично значимих відмінностей в частоті цих показників виявлено не було. Практично у всіх пацієнток з АМ (однаково для обох груп) спадковість була обтяжена по патології молочних залоз (фіброми, фіброзно-кістозна мастопатія), злоякісним новоутворенням екстрагенітальної локалізації і цукровому діабету. Детально дані щодо спадковості обстежених пацієнток наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Захворювання у найближчих родичів

Показник	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Новоутворення статевих органів	45	90,0	46	92,0
Гіперпластичні процеси молочних залоз	48	96,0	49	98,0
Пухлини екстрагенітальної локалізації	49	98,0	47	94,0
Цукровий діабет	49	98,0	47	94,0

У 39 (78%) жінок групи 1 і 41 (82%) жінки 2 групи в анамнезі були вагітності. У середньому, обстежені пацієнтки мали у минулому по 1,9±0,3 і 1,8±0,2 вагітностей в групах 1 та 2, відповідно. Дані про результати вагітностей представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Результати вагітностей у жінок з АМ

Показник	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Своєчасні пологи	32	42,1	35	46,7
Передчасні пологи	8	10,5	6	8,0
Вагітність, що не розвивається	3	3,9	4	5,3
Мимовільний викидень	4	5,3	4	5,3
Медичний аборт	26	34,2	25	33,3
Позаматкова вагітність	3	3,9	2	2,7

У більшості обстежених нами жінок в анамнезі були неускладнені своєчасні пологи: 32 (42,1%) і 35 (46,1%) в групах 1 та 2 відповідно, причому проміжок з моменту цих пологів до включення в дослідження склав, у середньому, 6,9±0,6 і 7,2±0,7 року, відповідно. У 8 (10,5%) жінок в групі 1 і в 6 (8,0%) в групі 2 у минулому мали місце передчасні пологи в термінах 31-37 тижнів.

Ранніх передчасних пологів в анамнезі у обстежених пацієнток не було. Всі діти до моменту початку даного дослідження були здорові. Частота звичного невиношування у пацієнток з АМ, у середньому, склала 9,9% (9,2% в групі 1 і 10,6% – в групі 2).

Отже, репродуктивний анамнез більшості пацієнток був обтяжений, при цьому, частота відхилень протягом попередніх вагітностей в обстежених групах була порівняння.

Частота безпліддя у обстежених пацієнток була досить високою: (по 44% в обох групах). Дані про частоту безпліддя у обстежених пацієнток представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Частота первинного і вторинного безпліддя

Показник	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Первинне безпліддя	11	22,0	9	18,0
Вторинне безпліддя	11	22,0	13	26,0

14 (28%) пацієнткам з групи 1 і 11 (22%) пацієнткам з 2 у минулому проводили, у середньому, 3,4±1,2 і 3,1±1,1 спроб допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Ефективність процедур ДРТ у пацієнток з АМ була невисокою 20% і 24% в групах 1 і 2, відповідно.

Середня тривалість перебігу захворювань у обстежених пацієнток значно розрізнялася і в 1 групі склала 3,3±0,3 року, а в 2 – 6,2±0,6 року ($p<0,05$).

Симптоматика і скарги були украй всілякі і не мали високої специфічності. У першу чергу, часто зустрічалися порушення менструальної функції. Так, середній вік менархе у жінок обстежуваних груп не розрізнявся і склав: 13,5±0,1 років і 13,6±0,2 року. Тривалість менструального циклу у всіх пацієнток була в межах нормативних значень і, у середньому, склала 28,5±1,4 дня у пацієнток з ВАМ і 28,7±1,7 дня – в групі ДАМ. Згідно з отриманими результатами, більшість вихідних характеристик менструального циклу обстежених жінок були ідентичні в обох групах. З однаковою досить високою частотою жінки скаржилися на виділення, що мастять, перед менструацією (76% і 78% в групах 1 і 2,

відповідно). Дещо частіше пацієнтки описували виділення, що мастять, після менструації (92 та 90% відповідно).

Загальна тривалість перименструальних кров'яних виділень коливалась від одного до чотирьох днів і, у середньому, склала 2,6±0,2 і 2,7±0,3 дня в обстежених групах. З однаковою частотою в обох групах відмічені рясні менструації і міжменструальні кров'яні виділення. Хворобливі менструації значно частіше реєстрували в групі пацієнток з ВАМ 82% в порівнянні з 56% в групі 2 ($p<0,05$).

Серед провідних скарг, з однаковою частотою в обох групах зустрічалися болі в нижніх відділах живота, не пов'язаних з менструацією. При цьому, пацієнтки з ВАМ частіше відзначали хворобливість при статевому акті (68% в порівнянні з 50% в групі 2), проте ці відмінності були статистично достовірними.

Більшість пацієнток, включених в наше дослідження, раніше отримували лікування з приводу АМ 34% жінок з групи 1 і 38% з групи 2 впродовж, у середньому, 8,2±0,8 місяців приймали комбіновані оральні контрацептиви. Дещо менше пацієнток (18 та 20% відповідно) лікувалося гестагенами, антигонадотропінами і а-ГнРГ. У більшості з них на тлі лікування був відмічений регрес симптомів і скарг, зменшення болів і менструальної крововтрати. Причому ефективність різних груп препаратів була порівнянна.

Проте, після припинення вживання препаратів симптоми поновлювалися, в зв'язку, з чим пацієнтки і прямували для хірургічного лікування.

Окрім цього, у багатьох пацієнток з внутрішнім ендометріозом одночасно виявляли і зовнішній. У такій ситуації жінкам проводилося оперативне лікування цього стану.

Дані щодо перенесеного оперативного лікування в анамнезі у пацієнток з АМ представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Оперативне лікування в анамнезі пацієнток з АМ

Показник	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Коагуляція або посічення вогнищ Ен	9	18,0	11	22,0
Видалення ендометріоїдних кіст	3	6,0	3	6,0
Операції з приводу ретроцервікального Ен	1	2,0	1	2,0

Як видно з отриманих результатів, приблизно у кожної четвертої пацієнтки (24%) АМ поєднувався із зовнішнім генітальним Ен або екстрагенітальним Ен. Причому частота різних форм Ен була однаковою в обох групах дослідження.

3.2 Результати додаткових методів обстеження

При загальному огляді тип статури всіх пацієнток був оцінений як жіночий, а розвиток вторинних статевих ознак – як правильний.

Індекс маси тіла (ІМТ), у середньому, склав 22,8±0,5 і 23,2±1,3 в групах 1 та 2, відповідно. У більшості пацієнток ІМТ був в нормі: 38 (76%) жінок групи 1 і 34 (68%) групи 2. Надлишкова маса тіла зафіксована в 10 (20%) і 12 (24%) пацієнток, а дефіцит маси тіла – у 4 (8%) пацієнток з ДАМ і в 2 (4%) з ВАМ.

Тобто, більшість жінок обстежуваних груп мали правильного типа статури і нормальний ІМТ.

При об'єктивному огляді молочних залоз у всіх включених в дослідження пацієнток їх розвиток відповідав 3-5 мірам по Tanner [40, 52].

У жодної з жінок не було виявлено патологічних змін з боку шийки матки і стінок піхви за результатами огляду за допомогою дзеркал і розширеної кольпоскопії.

За результатами цитологічного дослідження мазка з шийки матки і цервікального каналу були отримані типові клітки циліндрового і багатошарового плоского епітелію.

За результатами дворучного вагінально-абдомінального дослідження в 74% (37 пацієнток) і 68% (34) в групах 1 та 2, матка знаходилася в anteflexio, в 26 і 32% відповідно – в retroflexio. У 74 і 58% жінок з ВАМ і ДАМ, відповідно, матка була збільшена в розмірах. В середньому розмір матки відповідав в групі 1 7,2±0,7 тижням, в групі 2 цей показник склав 7,9±0,9 тижнів. Різниця між групами не була статистично достовірною, проте прослідкується тенденція до того, що у пацієнток з ВАМ матка збільшена дещо менше.

Не було виявлено змін форми і рухливості матки, а також об'ємних утворень в області придатків.

У обстежених пацієнток показники біохімічного аналізу крові знаходилися в межах нормативних показників. У жодної з жінок не відмічено відхилень в результатах коагулограми. Не виходили за рамки норми результати загального аналізу сечі.

У клінічному аналізі крові відмічена анемія у 29 пацієнток з ВАМ (58%) і в 37 (74%) у жінок з ДАМ середній рівень гемоглобіну в групі 1 склав 115,7±7,3 г/л, а в групі 2 – 106,5±6,6 г/л. Не дивлячись на відсутність достовірних відмінностей між групами, відмічена тенденція до збільшення частоти анемії і нижчого рівня гемоглобіну у пацієнток з ДАМ.

За даними УЗД, у групі 1 лише в 70% (35 пацієнток) хворих був виставлений діагноз «вузлова форма АМ», тоді як в 16% (8 жінок) хворих вузол АМ був прийнятий лікарем УЗ-діагностики за міому

матки. Як свідчать отримані дані, в 16% випадків вузловий процес в принципі не був верифікований при ультразвуковому дослідженні. У 6 (12%) жінок ВАМ маскувався за дифузними змінами в міометрії, а в 2 (4%) міометрій і зовсім був описаний як структура без патологічних змін.

Тобто, вузли АМ далеко не завжди були діагностовані на доопераційному етапі, в третини пацієнток (34%) при УЗД діагноз ВАМ не був точно встановлений. У 15 (30%) пацієнток діагноз згодом був уточнений при МРТ, в 2 (4%) – ВАМ став випадковою знахідкою під час операції.

Розмір вузлів АМ варіював від 1,5 до 5,6 см (у середньому 3,1±0,3 см). Вузли у більшості пацієнток (72%) були розташовані інтрамурально, проте у 4 (8%) жінок (з 35 в яких діагноз був виставлений при УЗД їх розташування було інтерстиціально-субсерозним, а у 5 (10%) жінок – слизовим підоболонковим. У 1 (2%) пацієнтки виявлений багатовузловий АМ.

Передньо-задній розмір матки у пацієнток з ВАМ, у середньому, склав 5,7±0,6 см, а товщина передньої стінки матки відрізнялася від задньої стінок, у середньому, на 1,9±0,2 см.

Ретроспективно проаналізувавши ультразвукові висновки пацієнток з ВАМ, ми змогли виявити показники частіше за інших виявлені в даній групі хворих. Найтиповішими ультразвуковими ознаками ВАМ є у 70% пацієнток групи 1 (35) в стінці матки виявлені зони підвищеної ехогенності округлої або овальної форми і наявність в ній невеликих (діаметром 0,3–0,7 см) анехогенних включень або кістозних порожнин діаметром 0,8–3,4 см, що містять дрібнодисперсну суспензію.

За даними висновку, вузлове утворення мала рівні (у 60–80% пацієнток) і нечіткі (у 54–72% пацієнток) контури. У 58% пацієнток (29) з ВАМ виявляли підвищення ехогенності біля переднього контуру

утворення і пониження – біля далекого. У 34% випадків (17 жінок) в патологічному осередку виявляли близько розташовані один до одного смуги, перпендикулярні площини сканування середньої і низької ехогенності.

У групі 2 пацієнток інформативність ультразвукового дослідження була значно вища. Діагноз ДАМ удалося чітко діагностувати при ехографії в 90% випадків (в порівнянні з 70% в групі 1; $p < 0,05$).

Товщина матки у цих пацієнток, за даними УЗД, варіювала в межах 3,7–7,5 см, складаючи, у середньому, 5,8±0,6 см (при нормі 3,6±0,3), а відмінність між товщиною передньої і задньої стінки була істотно менша, ніж при ВАМ – лише 0,3±0,02 см ($p<0,05$ в порівнянні з ВАМ).

Виявлені наступні найбільш характерні ознаки ДАМ:

- збільшення передньо-заднього розміру матки (43 пацієнтки – 86%);

- ехонегативні трубчасті утворення, витікаючі з ендометрія і направлені в товщу м'язового шару (40–80%);

- наявність в зоні базального шару ендометрія гіпо- і анехогенних утворень округлої або овоїдної форми (38–76%);

- неоднакова товщина базального шару ендометрія на різних ділянках (39–78%);

- зазублена або ізрізанність базального шару ендометрія (36–72%);

- одна зі стінок матки перевищує по товщині іншу (31–62%);

Отже, УЗД при ДАМ є більш інформативними, ніж при вузловій, і дозволяє правильно верифікувати патологічний стан більш ніж в 90% випадків.

МРТ проведена 27 з 100 включених в дослідження жінок (17 в групі 1 і 10 в групі 2). Всім пацієнткам спочатку проводили транс-

вагінальне ультразвукове дослідження. Основними показаннями до МРТ були:

- скрути в постановці діагнозу після повного комплексу традиційних досліджень, включаючи дані УЗД;

- неможливість оцінити поширеність процесу і зацікавленість сусідніх органів;

- істотні розбіжності клінічної картини захворювання і даних УЗД.

МРТ проводили в II фазі менструального циклу, при не повністю випорожненому сечовому міхурі і очищеній товстій кишці. У групі 1 МРТ дозволило точно встановити діагноз, локалізацію і поширеність процесу в 16 з 17 пацієнток (94,1%), в групі 2 – у всіх 10 (100%). Усі діагнози були верифіковані патогістологічно після хірургічного лікування.

У групі 1 у 17 пацієнток в ході МРТ було показано, що вузли АМ виглядають як області низької інтенсивності сигналу, слабо відокремлені від прилеглого міометрія. МР-сигнал базального шару ендометріоїдної тканини на Т2-ВІ знижений, але в переважній більшості випадків (94,1%) він все ж більш інтенсивний і неоднорідний, ніж в міоматозних вузлів, які мають чіткі рівні контури і щільну однорідну структуру. Основна відмінність даної картини від міоми матки полягала в чіткому відмежуванні вузлів міоми від прилеглого міометрія, проте в 1 (5,9%) випадку в ході МРТ був виставлений діагноз міома матки, а в ході гістологічного дослідження ця патологія була виключена.

У групі пацієнток з ДАМ (10 жінок) при МРТ в більшості випадків було виявлено збільшення матки і неоднорідність структури міометрія. Матка, як правило (9 – 90%), була збільшена в передньо-задньому розмірі, набуваючи округлої форми. В 1 (10%) випадку істотного збільшення матки зафіксовано не було. Контури матки у 8 (80%) пацієнток були чіткими, а порожнина визначалася по середній лінії,

тобто товщина передньої і задньої стінок була однаковою. У 2 (20%) випадках зафіксована горбистість матки, що було наслідком поєднання процесу із зовнішнім генітальним Ен. Структура міометрія у всіх випадках була неоднорідною і мала велику кількість нечіткоочерчених, гіпоінтенсивних дрібних ділянок неправильної форми.

На Т2-зважених зображеннях виявлена відносно однорідне ушкодження з низькою інтенсивністю сигналу з рідкими дрібними плямами з високою інтенсивністю сигналу, а на Т1-зважених зображеннях інтенсивність сигналу збігалася з сигналом прилеглого міометрія, проте при цьому чітко візуалізуються окремі плями з високою інтенсивністю сигналу. Ушкодження з малою інтенсивністю сигналу часто була гомогенною з примикаючою смугою інтенсивності і виглядала як локальне або дифузне потовщення цієї смуги, тобто, ушкодження поширювалося уздовж ендометрія, а не деформувала його. На Т2-зважених зображеннях ДАМ у всіх випадках характеризувався наявністю гетерогенного потовщення зони «з'єднання» між ендо- і міометрієм, тобто, зони сигналу низької інтенсивності перемежалися зонами високої інтенсивності. Товщина ендометрія була нерівномірно збільшена більш ніж на 5 мм за рахунок зміни форми базального шару і появи трубчастих утворень, витікаючих з ендометрія і направлених в товщу м'язової оболонки. МР-сигнал цих утворень схожий з МР-сигналом ендометрія (на Т2-ВІ він менш інтенсивний, чим сигнал міометрія). У зоні базального шару ендометрія у 8 (80%) жінок виявили дрібні включень, в більшості випадків кістозної будови, а інколи і з геморагічним вмістом.

Отже, використання пропонованих МРТ-ознак дозволяє з високою достовірністю виявити АМ і визначити його форму. МРТ слід вважати підсумковим, уточнюючим компонентом інструментальної діагностики не лише АМ, але й інших захворювань органів малого таза. УЗД необхідно здійснювати у всіх випадках як обов'язковий, основний метод. Окрім чіткого розділення різних тканин і середовищ, можливості

вибору будь-якої зони для візуалізації і об'єктивнішої картини МРТ перевершує УЗД ще і в наочності отриманих зображень, що значно покращує їх інтерпретацію гінекологами і дуже поважно при розробці плану хірургічного втручання.

3.3 Тактика хірургічного лікування

На сьогоднішній день єдиним радикальним методом лікування АМ є видалення матки. Розробка нових технологій хірургічного лікування не змінила цю парадигму, проте при боротьбі з безпліддям на тлі АМ і при категоричній відмові пацієнтки від запропонованої їй гістеректомії у лікарів з'явилися нові альтернативні можливості.

Усі обстежені пацієнтки були піддані хірургічному лікуванню. Проте об'єм операції і доступи були різними.

Показаннями до оперативного лікування АМ були маткові кровотечі, що повторюються, ациклічні кровотечі, що призводять до анемії, різко виражений больовий синдром, а також відсутність ефекту від консервативної терапії, що проводилася.

Визначення об'єму операції і доступу (лапаротомія, лапароскопія, вагінальна операція або посічення вузла АМ) є прерогативою хірурга, але безумовно бралася до уваги і думка пацієнтки. Хворим були роз'яснені всі варіанти клінічного перебігу АМ.

У всіх пацієнток отримана письмова інформована згода на проведення оперативного лікування.

50 пацієнткам групи 2 була проведена гістеректомія (15 (30%) – лапаротомічним доступом, 35 (70%) – лапароскопічним). У групі 1 20 (40%) жінкам була проведена гістеректомія, а 30 (60%) жінкам з вузловою формою АМ, не дивлячись на попередження про можливість рецидиву, наполягали на органозберігаючій операції у зв'язку з бажанням зберегти свою репродуктивну функцію.

При порівнянні перебігу післяопераційного періоду пацієнток з різним доступом для оперативного лікування були отримані дані, приведені в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Основні параметри, що характеризують стан хворих залежно від доступу оперативного втручання

Показник	Екстирпація матки без придатків		Екстирпація матки з придатками	
	Лапароскопія n=44	Лапаротомія n=18	Лапароскопія n=6	Лапаротомія n=3
Тривалість операції, хв	81,5±6,2	137,8±8,2*	93,8±9,2	162,3±9,6*
Крововтрата, мл	118,8±9,3	393,7±17,4*	121,8±8,4	415,3±9,3*
Перебування у стаціонарі, доба	6,2±0,6	12,7±0,9*	5,8±0,6	13,8±1,3*

Примітка. Достовірність *$p<0,05$ в порівнянні з лапароскопічним доступом.

Як видно з наведених даних, середня тривалість операції при лапароскопічному доступі була істотно менша, ніж при лапаротомії. Так само менше була і середня крововтрата, а відновлення пацієнток після лапароскопічних операцій проходило достовірно швидше.

Після лапаротомії пацієнтки ще 4–6 днів скаржилися на болі в нижніх відділах живота, нудоту, слабкість і підвищення температури тіла. Навпаки, після лапароскопічних втручань жінки рано активізувалися (протягом 1–2 діб). Температура тіла після лапароскопії приходила в норму в 1,3 разу раніше, ніж після лапаротомії: тривалість гіпертермії, у середньому, склала 2,8±0,3 і 4,2±0,4 діб, відповідно ($p<0,05$). При вивченні показників периферичної крові після хірургічних

втручань, виконаних лапароскопічним і лапаротомічним доступами, було показано, що кількість еритроцитів, у середньому, знижувалася на 5,9 і 12,2%, а концентрація гемоглобіну, у середньому, зменшувалося на 6,8 і 9,7%, відповідно.

При виписці з відділення з пацієнтками проводили індивідуальні бесіди, що стосуються подальшого спостереження і лікування. Всіх пацієнток запрошували на контрольний огляд через один місяць після операції; окрім цього рекомендували динамічне спостереження у гінеколога з проведенням УЗД один раз на 6 місяці.

17 з 30 (56,7%) пацієнткам після посічення вузлів АМ на 6 місяців був рекомендований прийом комбінованих оральних контрацептивів, а 13 (43,3%) хворим, враховуючи великий об'єм ушкодження і високу вірогідність реактивації процесу на 3 місяці з протирецидивною метою призначені депо-форми а-ГнРГ.

Віддалені результати органозберігаючого хірургічного лікування вузлової форми АМ відстежені впродовж п'яти років (20 пацієнток). З них 10 з 20 (50%) жінок отримували відновну терапію з включенням а-ГнРГ; 10 (50%) пацієнток отримували протягом шести місяців лише комбіновані оральні контрацептиви. Віддалені результати цих пацієнток приведені в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Віддалені результати органозберігаючих операцій при ВАМ

Показник	а-ГнРГ, n=10		КОК, n=10	
	абс.	%	абс.	%
Рецидив захворювання	2	20,0	5	50,0*
Вагітність	3	30,0	2	20,0

Примітка. Достовірність *p <0,05 в порівнянні з пацієнтками, що отримують аГнРГ.

Отже, проведення протирецидивної терапії аГнРГ дозволяє істотно понизити вірогідність відновлення рад патологічного процесу, а при адекватному післяопераційному веденні, органозберігаючі операції при ВАМ дозволяють у ряді випадків пацієнткам не лише зберегти матку, але і виконати репродуктивну функцію із використанням ДРТ.

3.4 Результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження

Весь матеріал, отриманий в ході оперативних втручань, був направлений на гістологічне дослідження. При макроскопічному дослідженні видалених маток і фрагментів матки, що резеціюють, звертали особливу увагу на потовщену тканину міометрія комірчастого вигляду з крововиливами. На розрізі виявляли дещо вибухаючі, погано обкреслені, острівці волокнистої білястої тканини без капсули зі спіралевидними закрученими волокнами, між якими знаходяться вузькі пучки мишастої м'язової тканини. Між острівцями виявляли м'які і вогнища напівпрозорої сірувато-бурої або червоно-коричневої тканині і дрібні пензлики з рідким геморагічним вмістом, що є ділянками вторинних змін. Морфологічне дослідження виконане на тканині міометрія з вогнищами АМ і ендометрія.

При гістологічному дослідженні при ВАМ показано, що вузол представлений вогнищами ендометріоза у поєднанні з гіперплазованою, гіпертрофованою м'язовою тканиною, тоді як по периферії він оточений нормальними, незміненими міоцитами. При цьому, вузол АМ на відміну від вузла міоми не має чіткої капсули. Вогнища АМ визначені як активні, неактивні і комбіновані. Активні вогнища були ендометріоїдними гетеротипіями з крупними, звитими і прямими залозами. Епітелій залоз високий, циліндровий з овальними ядрами, розташованими на різних рівнях і множинними мітозами. Визначалися миготливі клітки,

місцями видно секреторна трансформація. Строма рихла, складалася з фібробластоподібних клітин з овальними і округлими ядрами. Визначалися спіральні артерії і венули з набряклим ендотелієм. У свою чергу, неактивні вогнища АМ представлені прямими залозами з вузьким просвітом, інколи зустрічалися кістозно розширені залози.

У неактивних вогнищах епітелій кубічний або зовсім уплощений. Строма компактна, дрібноклітинна з волокнами, що зрідка зустрічаються, судин мало. При комбінованому варіанті вузлового АМ активні і неактивні вогнища зустрічаються в одному зразку. У всіх варіантах вузли АМ оточені пучками гіпертрофованих і гіперплазованих гладком'язових клітин з формуванням концентричних структур.

Дифузний АМ характеризувався наступними змінами в структурі міометрія: тканина неоднорідна, з ділянками білястого кольору зі спіралевидними щільними волокнами, переміжними пучками гладком'язової тканини. Зони АМ були неоднорідними ущільненнями без капсули і чітких кордонів у вигляді інфільтратів і дрібних кіст. У товщі міометрія виявляли невеликі порожнини з геморагічним вмістом. Залозистий компонент ендометріоїдних гетеротипій мав різну форму і величину і вистилав циліндровим епітелієм. Залози мали в своєму розпорядженні хаотичні скупчення. Епітелій оточений кругло клітинною стромою. Стромальний компонент складався з великої кількості фібробластоподібних клітин з різним вмістом колагенових волокон.

У стромі міометрія визначали безліч знов утворених тонкостінних судин синусоїдального типа. Довкола вогнищ АМ виявляли гіперплазію і гіпертрофію міоцитів.

У гетеротипіях відмічено порушення мікроциркуляції з явищами застою і повнокров'я в прилеглому міометрій. Усі вогнища були розцінені як активні.

На наступному етапі у 17 пацієнток групи 1 і в 15 – групи 2 було проведено ІГХ дослідження гістологічного матеріалу. При ДАМ матеріалом для дослідження послужив міометрій з ендометріоїдними гетеротипіями (епітелій і строма залоз) і прилеглий міометрій, а при ВАМ – матеріал з вузла АМ (строма і епітелій) і прилеглий міометрій. У пробах вивчали експресію PR і ER, P-16 і PTEN, а також маркера клітинної проліферації – Ki-67. Рівень експресії ER і PR рецепторів представлений в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Експресія ER і PR

Показник	Група 1, n=17	Група 2, n=15
Експресія ER		
Епітелій гетеропитій	59,8±5,0	52,3±4,8
Строма гетеротопій	46,9±4,3	43,1±3,2
Прилеглий міометрій	24,9±2,6	17,6±1,7
Епітелій еутопічного ендометрія	141,7±15,8	128,6±19,5
Строма еутопічного ендометрія	114,7±15,8	108,6±6,6
Експресія PR		
Епітелій гетеропитій	76,2±7,7	61,8±4,1
Строма гетеротопій	74,1±7,7	63,2±4,2
Прилеглий міометрій	81,9±8,4	66,9±4,2
Епітелій еутопічного ендометрія	132,2±13,6	117,6±9,9
Строма еутопічного ендометрія	166,9±16,9	147,7±15,5

Достовірних відмінностей в експресії ER і PR між вузловою і дифузною формами АМ виявлено не було. При цьому відмічено деяке зниження експресії PR при ДАМ як в стромі гетеротипій, так і в епітелії і прилеглому ендометрії. Також у пацієнток 2 групи дещо нижче була експресія ER в тканині міометрія, прилеглій до гетеротипій. Відмічена тенденція до зниження експресії PR і ER у пацієнток з ВАМ і в еутопічному ендометрії, проте ця різниця не була статистично достовірною. Рівень експресії антионкогенів PTEN і p16 представлений в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Експресія антионкогенів PTEN і p16

Показник	Група 1, n=17	Група 2, n=15
Експресія антионкогена PTEN, %		
Епітелій гетеропитій	26,3±2,5	2,6±0,2*
Строма гетеротопій	30,6±3,1	13,9±1,3*
Прилеглий міометрій	32,1±3,4	13,3±1,2*
Епітелій еутопічного ендометрія	38,9±3,5	43,1±4,9
Строма еутопічного ендометрія	71,2±10,0	57,9±10,8
Експресія антионкогена p16, %		
Епітелій гетеропитій	5,0±0,5	5,1±0,4
Строма гетеротопій	3,2±0,8	2,2±0,7
Прилеглий міометрій	0,76±0,30	0,86±0,22
Епітелій еутопічного ендометрія	22,0±6,6	16,3±4,4
Строма еутопічного ендометрія	21,7±6,8	11,5±4,2

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ в порівнянні з пацієнтками групи 1.

PTEN і p16 експресувались в цитоплазмі клітин епітелію строми і прилеглого міометрія.

Експресія PTEN була високою у всіх структурах в групі 1 і низькою в групі 2. p16 експресувався в невеликому відсотку клітин епітелію, строми і міометрія в обох групах.

При оцінці показників експресії антионкогенів в еутопічному ендометрії у обстежених нами пацієнток різниці між групами дослідження зареєстровано не було.

Рівень експресії маркера проліферації Ki-67 представлений в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Експресія маркера проліферації Кі-67 (%)

Показник	Група 1, n=17	Група 2, n=15
Експресія маркера проліферації Кі-67, %		
Епітелій гетеропитій	13,6±4,3	13,7±6,2
Строма гетеротопій	11,7±4,2	2,9±0,9
Прилеглий міометрій	1,3±03	1,4±0,2
Епітелій еутопічного ендометрія	29,5±6,9	30,7±6,0
Строма еутопічного ендометрія	11,1±3,3	6,6±2,8

Ki-67 експресувася в ядрах клітин епітелію, строми, гладком'язових клітин прилеглого міометрія. Відмічена його помірна експресія в обох групах.

3.5 Результати кореляційного аналізу

Для визначення значущості різних діагностичних чинників в патогенезі різних форм АМ був проведений кореляційний аналіз різних ІГХ показників.

Було показано, що у пацієнток з ДАМ експресія ER в епітелії гетеротипій мала прямий кореляційний зв'язок з експресією ER в стромі (коефіцієнт кореляції 0,82; $p<0,05$). Також зареєстрована пряма сильна кореляція між експресією ER в епітелії з експресією там же PR (коефіцієнт кореляції 0,88; $p<0,05$), а також PR в стромі гетеротипій (коефіцієнт кореляції 0,94; $p<0,05$) і прилеглому міометрії (коефіцієнт кореляції 0,92; $p<0,05$).

У жінок з ВАМ експресія ER в епітелії гетеротипії також прямо корелювала з експресією ER в стромі (коефіцієнт кореляції 0,87; $p<0,05$).

Аналогічно мала місце пряма сильна кореляція між експресією ER в епітелії з експресією там же (коефіцієнт кореляції 0,91; $p<0,05$), а також PR в стромі гетеротипії (коефіцієнт кореляції 0,88; $p<0,05$) і прилеглому міометрії (коефіцієнт кореляції 0,87; $p<0,05$).

Цікаво, що якщо у пацієнток з ВАМ експресія антионкогена PTEN в стромі гетеротипії корелювала з експресією цього ж гена в епітелії (коефіцієнт кореляції 0,87; $p<0,05$), то у жінок з групи 2 цей зв'язок повністю втрачався.

Експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 як у пацієнток з ДАМ, так і у жінок з ВАМ мала прямий достовірний зв'язок з експресіями PR і ER рецепторів. Коефіцієнти кореляції між цими показниками приведені в таблиці 3.10. Експресія антионкогена PTEN у пацієнток з ВАМ мала пряму достовірну кореляцію з експресією Ki-67 як в стромі гетеротипій (коефіцієнт кореляції 0,44; $p<0,05$), так і в епітелії (коефіцієнт кореляції 0,84; $p<0,05$).

Таблиця 3.10

Коефіцієнти кореляції між експресією Ki-67, ER і PR

Показник	Рівень експресії Кі-67 в епітелії гетеротипії	Рівень експресії Кі-67 в стромі гетеротипії
Дифузний аденоміоз		
Рівень експресії PR в епітелії гетеротипії	0,52*	
Рівень експресії PR в стромі гетеротипії		0,67*
Рівень експресії ER в епітелії гетеротипії	0,58	
Рівень експресії ER в стромі гетеротипії		0,68*
Вузловий аденоміоз		
Рівень експресії PR в епітелії гетеротипії	0,77*	
Рівень експресії PR в стромі гетеротипії		0,63*
Рівень експресії ER в епітелії гетеротипії	0,69*	
Рівень експресії ER в стромі гетеротипії		0,67*

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ відносно нормативних даних.

У пацієнток з ДАМ кореляційного взаємозв'язку між цими показниками не спостерігалося. При зіставленні ІГХ показників еуто-

пічного і ектопічного ендометрія не було виявлено жодної кореляційної залежності ні при ВАМ, ні при ДАМ.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність оперативного лікування різних форм АМ, а при ВАМ – збереження та відновлення репродуктивної функції із використанням ДРТ, чому буде присвячений наступний розділ.

Отримані результати у даному розділі були викладені у наступних публікаціях:

1. Гринчук СЯ. Тактика діагностики патології молочних залоз у жінок з генітальним ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(2):83–6.

2. Гринчук СЯ. Клінічні особливості різних форм аденоміозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(3):73–8.

3. Гринчук СЯ. Найближчі і віддалені наслідки хірургічного лікування різних форм аденоміозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;36:75–80.

4. Гринчук СЯ. Прогнозування патології молочних залоз у жінок з генітальнім ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг). Київ, 2018;31(2):173.

5. Гринчук СЯ. Вплив різних форм аденоміозу на клінічний перебіг захворювання. Збірник наукових праць співробітників НМАПО

імені П.Л.Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ–Чернівці–Ужгород–Івано-Франківськ). Київ, 2018;31(3):149.

РОЗДІЛ 4
ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ЖІНОК ІЗ АДЕНОМІОЗОМ

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) були використані у 30 жінок із ВАМ, які були прооперовані лапароскопічно. У 10 жінок (підгрупа 1.1) були використані КОК, а у 10 (підгрупа 1.2) – а-ГнРГ. Для порівняння була сформована підгрупа 1.3 (10 жінок), які відмовились від використання гормональної корекції.

Для оцінки кількості отриманих ооцит-кумулюсних комплексів (ОКК) під час трансвагінальної пункції (ТВП) ми враховували загальну курсову дозу рекомбінантного фолікулостимулюючого гормона (р-ФСГ) та загальну кількість фолікулінов діаметром більше 16 мм.

Особливості відповіді яєчників представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Особливості відповіді яєчників

Показник	Підгрупа 1.1, n=10 КОК	Підгрупа 1.2, n=10 а-ГнРГ	Підгрупа 1.3, n=10	Kruskal-Wallis ANOVA	Mann–Whitney U Test
Стартова доза р-ФСГ, МО	250	250	267,5	P=0,148	-
Загальна доза р-ФСГ, МО	1900	1872,5	2750	P=0,001	Pl-2=0,810 P2-3=0,001*
Тривалість стимуляції	9,2	9,1	9,3	P=0,4309	-

Продовження табл. 4.1

Показник	Підгрупа 1.1, n=10 КОК	Підгрупа 1.2, n=10 а-ГнРГ	Підгрупа 1.3, n=10	Kruskal-Wallis ANOVA	Mann–WhitneyU Test
Кількість фолікулів діаметром 17 мм на день	5,6	6,2	3,1	P=0,0057	Pl-2=0,983 P2-3=0,005*
Кількість ОКК	4,6	5,1	2,2	P=0,0017	Pl-2=0,815 P2-3=0,002*

Примітка. * – статистично значимі відмінності.

Середні начальні дози р-ФСГ достовірно не відрізнялися по підгрупам (p=0,149).

Сумарні дози складали 1900 МО для підгрупи 1.1; 1872,5 МО – для 1.2 та 2500 МО для 1.3 відповідно (p=0,057).

Середня кількість днів для стимуляції овуляції не відрізнялась по підгрупам – 9,2±0,7 днів.

При оцінці середнього числа фолікулів діаметром 16 мм і більше за добу використання р-ФСГ тригера було значно нижче у жінок без гормональної терапії (1.3), і склало 3,3 проти 5,6 фолікулів у підгрупі 1.1 (p=0,001) і 6,2 – у підгрупі 1.2 (p=0,005).

Число ОКК після ТВП було залежно від варіанту використання гормональної корекції: підгрупа 1.3 – 2,2; 1.2 – 5,1 та 1.1 – 4,6 відповідно (p=0,002).

Найгірші показники мали місце при відсутності використання гормональної підтримки (55,5%), середні – при використанні агоністів (32,8%), а найкращі – КОК (18,3%) (p=0,002).

Аналіз ембріологічної складової протоколів екстракорпораль-ного запліднення (ЕКЗ) і ЕКЗ/ICSI (інтрацитоплазматична ін’єкція сперматозоїда) показав, що не має розбіжностей між відсотком запліднення серед 1.1 (60,0%), 1.2 (70,0%) і 1.3 (70,0%) підгрупами. Проте, середній кількість зигот з 2 пронуклеусами була вірогідно суттєвою (p=0,012) між 1.1 – 3,6 і 1.3 – 2,1 підгрупами (U=425, p1-3=0,02), між 1.2 – 3,1 і 1.3 – 2,1 підгрупами (U=878, p2-3=0,02).

Ми не побачили різниці у кількості ембріонів класу А при їх оцінці на третю добу розвитку в залежності від варіанту гормональної корекції (2,4; 2,1 і 1,8 для 1.1, 1.2 і 1.3 підгруп відповідно, p=0,033).

З третьої по п’яту добу розвитку ембріонів ми їх транспортували, але максимальна їх кількість була не більше двох.

В залежності від варіанту використання гормональної корекції рівень транспортування одного ембріона достовірно не розрізнялася (20, 30 і 40% для підгруп 1.1, 1.2 і 1.3 відповідно, p=0,652). На нашу думку, більш висока частота у підгрупі 1.3 обумовлена низькими показниками оваріального резерву.

Ми не побачили різниці у рівні кріоконсерваних ембріонів в залежності від варіанту використання гормональної корекції (p=0,526), за виключенням невеликої тенденції у підгрупі 1.3

Детальна характеристика ембріологічних протоколів представлена в таблиці 4.2.

Кріоконсервацію ембріонів провели в 30% пацієнток підгрупи 1.1; в 40% підгрупи 1.2 і 30% жінок з підгрупи 1.3. Їх рівень в підгрупі 1.2 (40%) був значно більше, ніж в 1.1 (30%) і у 1.3 (30%) підгрупах, але не досягла статистичної значущості (p=0,526). Ми вважаємо, що така тенденція була обумовлена Це може бути обумовлено використанням а-ГнРГ.

Таблиця 4.2

Характеристика ембріологічного протоколу

Показник	Підгрупа 1.1 n=10 КОК	Підгрупа 1.2 n=10 а-ГнРГ	Підрупа 1.3, n=10 без гормо-нальної корекції	Kruskal-Wallis ANOVA	Mann–Whitney U Test
Кількість запліднених ооцитів, 2р	35	30	20	P=0,148	Pl-2=0,790 P2-3=0,002*
Запліднення (%)	70	70	70		-
Середня кількість ембріонів класу А	25	20	10	P=0,4316	Pl-2=0,982 P2-3 =0,005*
Частка ембріонів А класу (%)	70	70	70		
Частота переносу двох ембріонів 1 2	 7/35 28/35	 5/30 25/30	 3/20 17/20	P=0,0649	-
Кріоконсер-вація,%	4/35	7/30	3/20	P=0,526	

Примітка. * – статистично значимі відмінності.

При оцінці основного розміру ендометрія під час транспортування ембріонів ми не спостерігали вірогідних відмінностей по підгрупам –

11,2±1,2 мм, 10,9±1,1 мм, 10,8±0,4 мм для підгруп 1.1; 1.2 і 1.3 відповідно (χ^2 = 0,366, df – 2, p = 0,833). За результатами ехографічного дослідження стан ендометрія був підготовлений (секреторна трансформація) в 90% випадків в підгрупі 1.1, в 90% випадків в підгрупі 1.2 і в 90% в підгрупі 1.3 (вірогідні розбіжності не спостерігалися).

Рівень вимушеної відміни протоколів ЕКЗ у всіх групах складав 20,0% (табл. 4.3). Відсутність відповіді на гонадотропну стимуляцію спостерігалася в 6,7% випадків (в 2 з 30 пацієнток).

Таблиця 4.3

Структура відміни циклу

Причини відміни протоколу	Підгрупа 1.1, n=10 КОК		Підгрупа 1.2, n=10 а-ГнРГ		Підгрупа 1.3, n=10 без гормональної корекції		F-exact, 2sd
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Частота відсутності росту фолікулів	0	0	1	10,0	1	10,0	p1-2=0,550* p2-3=0,100 p1-3=0,550*
Частота відсутності ОКК при ТВП	1	10,0	1	10,0	2	20,0	p1-2=0,100 p2-3=0,300* p1-3=0,300*
Частота відсутності запліднення	1	10,0	1	10,0	1	10,0	p1-2=0,100 p2-3=0,100 p1-3=0,100

Примітка. * – статистично значимі відмінності.

У 2 з 30 пацієнток (6,7%) були відсутні фолікули при ТВП. Достовірні розбіжності в залежності від варіанту використання гормональної корекції мали місце (p1-2=0,550* p2-3=0,100 p1-3=0,550*).

Ми не спостерігали відсутність запліднення тільки у 2 з 30 пацієнток (6,7%). У 1 з 30 випадків мало місце деградація ембріонів, а самий високий відсоток відміни циклів ЕКЗ мав місце у жінок без гормональної корекції (30%), що було у три рази вище у порівнянні з підгрупою 1.1.

Ми оцінювали ефективність протоколів ЕКЗ по рівню настання вагітності (РНВ) на протокол ЕКЗ і на транспортування ембріонів.

Ми спостерігали залежність РНВ від віку жінок. Сумарний рівень РНВ був 30%. По рокам ми отримали наступні показники: від 23 до 29 років – 50%; від 30 до 34 років – 33,3% і від 35 до 42 років – 20% відповідно (табл. 4.4 і 4.5).

Таблиця 4.4

Частота настання вагітності на цикл ЕКЗ у хворих раннього віку (23-29 років)

Вікова група		N	Абс.	%	P-level
1	23-29	8	4	50,0	P1-2=0,031* P1-3=0,003*
2	30-34	12	4	33,3	
3	35-42	12	3	20,0	

Примітка. * – статистично значимі відмінності.

Таблиця 4.5

Частота настання вагітності на ПЕ у хворих різного віку

Вікова група		N	Абс.	%	P-level
1	23-29	8	4	50,0	P1-2=0,030* P1-3=0,003*
2	30-34	12	4	33,3	
3	35-42	12	4	33,3	

Примітка. * – статистично значимі відмінності.

При порівняльній оцінці віку пацієнток нам встановлено суттєвий вплив саме віку на якість ооциті у порівняні із готовностю ендометрія до імплантації.

У таблиці 4.6 представлені відмінності рівня настання гестації із урахуванням варіанта гормональної корекції. У підгрупі 1.1 вагітність настала в 4 з 10 пацієнток (40%), в підгрупі 1.2 в 4 з 10 пацієнток (40%) і в 1.3 в 2 з 10 (20%) (p=0,032). Статистично значимі відмінності виявлені між підгрупами 1.1 і 1.3 та 1.2 та 1.3 (p=0,010). Шанси настання вагітності в групі з використанням КОК та а-ГнРГ після ВАМ в два разу більше, ніж без гормональної терапії.

Таблиця 4.6

Рівень гестації у різних групах

Характеристика	Підгрупа 1.1, n=10 КОК		Підгрупа 1.2, n=10 а-ГнРГ		Підгрупа 1.3, n=10 без гормональної корекції		P-level, df=2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Частота настання біохімічної вагітності	4	40,0	4	40,0	2	20,0	p1-2= 0,100 p2-3=0,330* p1-3=0,330*
Частота настання клінічної вагітності	4/10	40,0	4/10	40,0	2/10	20,0	p1-2=0,100 p2-3=0,330* p1-3=0,330*

Примітка. * – статистично значимі відмінності.

За нашими даними, при використанні КОК та аГнРГ як підготовки до настання гестації, рівень її настання був в два рази вище, у порівнянні із жінками які це не приймали. Згідно даних сучасної літератури, використання аГнРГ суттєво підвищує рівень настання гестації [53,59].

Ми провели розрахунок рівень гестації та встановили, що в підгрупі 1.1 він складав 40%, в 1.2 – 40,0%, в 1.3 – 20% (χ^2=2,976, p=0,330). Частота настання вагітності в підгрупі 1.3 була в 2 рази нижче, ніж в підгрупах 1.1 та 1.2 відповідно. За даними таблиці 4.7., тільки у 4 (13,3%) випадках з 30 мало місце відсутність подальшого розвитку ембріона після імплантації (біохімічна вагітність).

Таблиця 4.7

РНВ в залежності від дня переносу ембріона

Характеристика	Підгрупа 1.1, n=10 КОК		Підгрупа 1.2, n=10 а-ГнРГ		Підгрупа 1.3, n=10 без гормональної корекції		P-level, df=2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Частота імплантації	4/10	40,0	4/10	40,0	2/10	20,0	χ^2=0,856 p=0,653
Частота настання клінічної вагітності	4	40,0	4	40,0	2	20,0	χ^2=0,975 p=0,626

Значущі відмінності встановлені нами при порівняльному аналізі рівня імплантації у обстежених жінок. Так, в підгрупі пацієнток що приймали КОК рівень імплантації складав 30% (в 3 з 10 пацієнтки) і була такою ж самої, як у підгрупі 1.2 – 30% (в 3 з 10 пацієнток) і значно вище ніж в підгрупі 1.3 – 20% (в 2 з 10 пацієнток).

Аналіз РНВ залежно від дня ПЕ представлений в таблиці 4.8. Згідно отриманих результатів число гестацій підвищується з 3-го по 5-й день. Так, РНВ при патології ендометрія на 3-й день розвитку in vitro (26,3%) був менше, ніж на 5-й день розвитку (63,3%).

Таблиця 4.8

Рівень гестації в залежності від дня переносу ембріона

Характе-ристика	3-й день		4-й день		5-й день		Mann–Whitney U Test
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Біохімічна вагітність	3/10	30,0	4/10	40,0	6/10	60,0	p3-4=0,65 p3-5<0,001 p4-5=0,05
Клінічна вагітність	2/10	20,0	4/10	40,0	6/10	60,0	p3-4=0,61 p3-5=0,001 p4-5=0,05

Примітка. * – статистично значимі відмінності

На нашу думку, селекція ембріонів при культивуванні in vitro та їх відсіювання залежать від якості стану ендометрія напередодні імплантації. Крім того, при використанні техніки ICSI, ніж при ЕКЗ суттєвих розбіжностей нами не встановлено. У порівнянні із цім, РНВ у жінок підгруп 1.1 та 1.2 був нижче.

У ЧНВ достовірних відмінностей не було. Відмічена дещо вища РНВ на ПЕ при використанні техніки використанні ICSI (табл. 4.9).

Проведена оцінка РНВ в залежності від стану оваріального резерву (ОР). Усіх жінок ми розподілили в залежності від рівня АМГ. Так, у підгрупу А було включено жінок з низькими показниками (<1 нг/мл), до підгрупи Б – з нормальним показниками (≥1 нг/мл). У підгрупі з низьким ОР ЧНВ з розрахунку на ПЕ була однаковою в усіх підгрупах (по 10%). У підгрупі з нормальним ОР ЧНВ була вище у підгрупах 1.1 та 1.2 (30%, 30% і 10% для підгруп 1.1, 1.2 і 1.3, відповідно) (табл. 4.10.).

Таблиця 4.9

Вплив техніки запліднення на рівень гестації

Параметр	Підгрупа 1.1, n=10 КОК		Підгрупа 1.2, n=10 а-ГнРГ		Підгрупа 1.3, n=10 без гормональної корекції		P-level, df=2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Частота вагітності (на ПЕ)							
ЕКЗ (n=20)	9/20	45,0	10/20	50,0	1/20	5,0	χ^2=1,518 p=0,469
ICSI (n=10)	6/10	60,0	3/10	30,0	1/10	10,0	χ^2=3,085 p=0,215
Частота вагітності (на протокол ЕКЗ)							
ЕКЗ (n=20)	8/20	40,0	9/20	45,0	3/20	15,0	χ^2=2,278 p=0,321
ICSI (n=10)	5/10	50,0	3/10	30,0	2/10	20,0	χ^2=3,515 p=0,171

Таблиця 4.10

Вплив рівня АМГ на рівень настання гестації

Параметр	Підгрупа 1.1, n=10 КОК		Підгрупа 1.2, n=10 а-ГнРГ		Підгрупа 1.3, n=10 без гормональної корекції		P-level, df=2
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Частота вагітності на ПЕ							
Низький ОР (n=10), АМГ <1	1/10	10,0	1/10	10,0	1/10	10,0	χ^2=1,0 p=0,100
Нормальний ОР (n=20)	3/10	30,0	3/10	30,0	1/10	10,0	χ^2=2,627 p=0,268

Продовження табл. 4.10

Параметр	Підгрупа 1.1, n=10 КОК		Підгрупа 1.2, n=10 а-ГнРГ		Підгрупа 1.3, n=10 без гормональної корекції		P-level, df=2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Частота вагітності на цикл ЕКЗ							
Низький ОР (n=10), АМГ <1	1/10	10,0	1/10	10,0	1/10	10,0	χ^2=1,0 p=0,100
Нормальний ОР (n=20)	3/10	30,0	3/10	30,0	1/10	10,0	χ^2=2,975 p=0,225

Отже, отримані нами дані вказують, що ефективність ДРТ у жінок після оперативного лікування ВАМ залежить від варіанта реабілітаційної терапії після оперативного лікування та використання гормональної корекції на етапі підготовки до настання вагітності. Удосконалений нами алгоритм дозволяє знизити частоту радикальних операцій у жінок із ВАМ та поновити репродуктивну функцію. Це дає нам право рекомендувати удосконалений нами алгоритм у практичну охорону здоров'я.

Отримані результати у даному розділі були викладені у наступних публікаціях:

1. Гринчук СЯ. Вплив різних форм та методів лікування аденоміозу на якість життя. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;35:78–84.

2. Salmanov AG, Hrynchuk SY, Berestovoy OA, Chernega TV, Rud VO. Vaginal cuff infection after hysterectomy in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(2):196–201.

3. Гринчук СЯ. Хірургічне лікування різних форм аденоміозу: клінічні наслідки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). Київ, 2019;36:121.

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати проведених досліджень свідчать, що середній вік пацієнток групи 1 склав 34,8±3,3, а в групі 2 – 40,6±4,0 року ($p<0,001$).

Нами встановлено, що статистично значимих відмінностей ані за частотою, ані за структурою гінекологічних захворювань зафіксовано не було. У структурі запальних захворювань переважали неспецифічні запальні захворювання органів малого таза (78 та 82% відповідно). При аналізі інших варіантів гінекологічної захворюваності пацієнток з АМ, було відмічено, що у них з високою частотою зустрічається гіперплазія ендометрія (62 та 68%), запальні захворювання органів малого таза (78 та 82%), а також ектопія шийки матки (по 80% відповідно), що співпадає із думкою ряду авторів [74, 76] про високий рівень поєднаної генітальної патології у жінок із АМ.

У сучасній літературі [88, 92] значну зацікавленість мають дані щодо попередніх оперативних втручань у жінок із АМ. Згідно з отриманими результатами найчастішим хірургічним втручанням у жінок із ДАМ і ВАМ з'явилися гістероскопія і РДВ порожнини матки і цервікального каналу. Причому в групі 2 (ДАМ) такі втручання раніше перенесли дещо більше жінок (88% в порівнянні з 62% у пацієнток групи 1 – ВАМ). Показанням для проведення РДВ і гістероскопії найчастіше були маткові кровотечі, гіперплазія ендометрія і поліпи ендометрія. З однаковою частотою в обох групах жінки переносили міомектомії (по 16%).

Основними показаннями до міомектомії були безпліддя і менометрорагії, що призводять до анемії. При цьому, лапароскопії з приводу доброякісних новоутворень яєчників проводилися 68 та 72% пацієнток в групах 1 та 2, відповідно.

Дані репродуктивному анамнезу мають велике значення для алгоритму ведення жінок із АМ [109, 141]. Так, за нашими даними, у 39 (78%) жінок групи 1 і 41 (82%) жінки групи 2 в анамнезі були вагітності. У середньому, обстежені пацієнтки мали у минулому по 1,9±0,3 і 1,8±0,2 вагітностей в групах 1 та 2, відповідно.

У більшості обстежених нами жінок в анамнезі були неускладнені своєчасні пологи: 32 (42,1%) і 35 (46,1%) в 1 та 2 групах, відповідно, причому проміжок з моменту цих пологів до включення в дослідження склав, у середньому, 6,9±0,6 і 7,2±0,7 року, відповідно. У 8 (10,5%) жінок в 1 групі і в 6 (8,0%) в 2 у минулому мали місце передчасні пологи в термінах 31-37 тижнів. Частота звичного невиношування у пацієнток з АМ, у середньому, склала 10,0% (9,2% в 1 групі і 10,6% – в групі 2).

Отже, репродуктивний анамнез більшості пацієнток був обтяжений, при цьому, частота відхилень протягом попередніх вагітностей в обстежених групах була порівнянна.

Частота безпліддя у обстежених пацієнток була досить високою: (по 44% в обох групах). Дуже показовим є той факт, що 14 (28%) пацієнткам з групи 1 і 11 (22%) пацієнткам з групи 2 у минулому проводили, у середньому, 3,4±1,2 і 3,1±1,1 спроб ДРТ. Ефективність процедур ДРТ у пацієнток з АМ була невисокою 20 і 24% в групах 1 і 2, відповідно, що співпадає із даними сучасної літератури [99, 116].

Середня тривалість перебігу АМ у обстежених пацієнток значно розрізнялася і в групі 1 склала 3,3±0,3 року, а в групі 2 – 6,2±0,6 року ($p<0,05$), що може вказувати на послідовність розвитку різних форм АМ. Таку думку розділяють і деякі інші дослідники [88, 156].

Симптоматика і скарги були украй всілякі і не мали високої специфічності. У першу чергу, часто зустрічалися порушення менструальної функції. З однаковою досить високою частотою жінки скаржилися на

виділення, що мастять, перед менструацією (76% і 78% в групах 1 і 2, відповідно). Дещо частіше пацієнтки описували виділення, що мастять, після менструації (92 і 90% відповідно). Загальна тривалість перименструальних кров'яних виділень коливалась від одного до чотирьох днів і, у середньому, склала 2,6±0,2 і 2,7±0,3 дня в обстежених групах. З однаковою частотою в обох групах відмічені рясні менструації і міжменструальні кров'яні виділення. Хворобливі менструації значно частіше реєстрували в групі пацієнток з ВАМ 82% в порівнянні з 56% в групі 2 ($p<0,05$).

Серед провідних скарг, з однаковою частотою в обох групах зустрічалися болі в нижніх відділах живота, не пов'язаних з менструацією. При цьому, пацієнтки з ВАМ частіше відзначали хворобливість при статевому акті (68% в порівнянні з 50% в групі 2), проте ці відмінності були статистично достовірними.

Більшість пацієнток, включених в наше дослідження, раніше отримували лікування з приводу АМ 34% жінок з групи 1 і 38% з групи 2 впродовж, у середньому, 8,2±0,8 місяців приймали комбіновані оральні контрацептиви. Дещо менше пацієнток (18 та 20% відповідно) лікувалося гестагенами, антигонадотропінами і а-ГнРГ. У більшості з них на тлі лікування був відмічений регрес симптомів і скарг, зменшення болів і менструальної крововтрати. Причому ефективність різних груп препаратів була порівнянна. Проте після припинення вживання препаратів симптоми поновлювалися, у зв'язку з чим пацієнтки і прямували для хірургічного лікування [87, 155].

Окрім цього, у багатьох пацієнток з внутрішнім ендометріозом одночасно виявляли і зовнішній. У такій ситуації жінкам проводилося оперативне лікування: коагуляція або посічення вогнищ – 18,0 і 22,0%; видалення ендометріоїдних кіст (по 6,0%) і операції з приводу ретроцервікального ендометріозу (по 2,0% відповідно).

При об'єктивному огляді молочних залоз у всіх включених в дослідження пацієнток їх розвиток відповідав 3-5 мірам по Tanner [52, 59].

За результатами бімануального вагінально-абдомінального дослідження в 74% (37 пацієнток) і 68% (34) в групах 1 та 2, матка знаходилася в anteflexio, в 26% і 32% – в retroflexio. У 74 і 58% жінок з ВАМ і ДАМ, відповідно, матка була збільшена в розмірах. У середньому розмір матки відповідав в групі 1 7,2±0,7 тижням, в групі 2 цей показник склав 7,9±0,9 тижнів.

В умовах сьогодення найбільш інформативним методом діагностики АМ є ехографічний [181]. Так, у групі 1 за даними УЗД лише в 70% (35 пацієнток) хворих був виставлений діагноз «вузлова форма АМ», тоді як в 16% (8 жінок) хворих вузол АМ був прийнятий лікарем УЗ-діагностики за міому матки. Дуже показовим є той факт, що в 16% випадків вузловий процес в принципі не був верифікований при ультразвуковому дослідженні. У 6 (12%) жінок ВАМ маскувався за дифузними змінами в міометрії, а в 2 (4%) міометрій і зовсім був описаний як структура без патологічних змін.

Тобто, вузли АМ далеко не завжди були діагностовані на доопераційному етапі, в третини пацієнток (34%) при УЗД діагноз ВАМ не був точно встановлений. У 15 (30%) пацієнток діагноз згодом був уточнений при МРТ, в 2 (4%) – ВАМ став випадковою знахідкою під час операції.

Розмір вузлів АМ варіював від 1,5 до 5,6 см (у середньому 3,1±0,3 см). Вузли у більшості пацієнток (72%) були розташовані інтрамурально, проте у 4 (8%) жінок (з 35 в яких діагноз був виставлений при УЗД їх розташування було інтерстиціально-субсерозним, а у 5 (10%) жінок – слизовим підоболонковим. У 1 (2%) пацієнтки виявлений багатовузловий АМ.

Ретроспективно проаналізувавши ультразвукові висновки пацієнток з ВАМ, ми змогли виявити показники частіше за інших виявлені в даній групі хворих. Найтиповішими ультразвуковими ознаками ВАМ є у 70% пацієнток групи 1 (35) в стінці матки виявлені зони підвищеної ехогенності округлої або овальної форми і наявність в ній невеликих (діаметром 0,3–0,7 см) анехогенних включень або кістозних порожнин діаметром 0,8–3,4 см, що містять дрібнодисперсну суспензію.

За даними висновку вузлове утворення мала рівні (у 60 – 80% пацієнток) і нечіткі (у 54 – 72% пацієнток) контури. У 58% пацієнток (29) з ВАМ виявляли підвищення ехогенності біля переднього контуру утворення і пониження – біля далекого. У 34% випадків (17 жінок) в патологічному осередку виявляли близько розташовані один до одного смуги, перпендикулярні площини сканування середньої і низької ехогенності.

У групі 2 пацієнток інформативність ультразвукового дослідження була значно вища. Діагноз ДАМ удалося чітко діагностувати при ехографії в 90% випадків (в порівнянні з 70% в групі 1; $p < 0,05$).

Товщина матки у цих пацієнток, за даними УЗД, варіювала в межах 3,7–7,5 см, складаючи, у середньому, 5,8±0,6 см (при нормі 3,6±0,3), а відмінність між товщиною передньої і задньої стінки була істотно менша, ніж при ВАМ – лише 0,3±0,02 см ($p<0,05$ в порівнянні зВАМ).

Виявлені наступні найбільш характерні ознаки ДАМ:

- збільшення передньо-заднього розміру матки (43 пацієнтки – 86%);

- ехонегативні трубчасті утворення, витікаючі з ендометрія і направлені в товщу м'язового шару (40 – 80%);

- наявність в зоні базального шару ендометрія гіпо- і анехогенних утворень округлої або овоїдної форми (38 – 76%);

- неоднакова товщина базального шару ендометрія на різних ділянках (39 – 78%);

- зазублена або ізрізанність базального шару ендометрія (36 – 72%);

- одна зі стінок матки перевищує по товщині іншу (31 – 62%);

Отже, УЗД при ДАМ є більш інформативними, ніж при ВАМ, і дозволяє правильно верифікувати патологічний стан більш ніж в 90% випадків.

В останні роки з'явилась інформація про ефективне використання МРТ у жінок із АМ [82, 181]. Так, нами МРТ проведена 27 з 100 включених в дослідження жінок (17 в першій і 10 в другій групі). Всім пацієнткам спочатку проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження. Основними показаннями до МРТ були:

- скрути в постановці діагнозу після повного комплексу традиційних досліджень, включаючи дані УЗД;

- неможливість оцінити поширеність процесу і зацікавленість сусідніх органів;

- істотні розбіжності клінічної картини захворювання і даних УЗ-дослідження.

Згідно отриманих результатів, у групі 1 МРТ дозволило точно встановити діагноз, локалізацію і поширеність процесу в 16 з 17 пацієнток (94,1%), в групі 2 – у всіх 10 (100%). Усі діагнози були верифіковані патогістологічно після хірургічного лікування. У групі пацієнток з ДАМ (10 жінок) при МРТ в більшості випадків було виявлено збільшення матки і неоднорідність структури міометрія. Матка, як правило (9 – 90%), була збільшена в передньо-задньому розмірі, набуваючи округлої форми.

Отже, використання пропонованих МРТ-ознак дозволяє з високою достовірністю виявити АМ і визначити його форму. МРТ слід вважати

підсумковим, уточнюючим компонентом інструментальної діагностики не лише АМ, але й інших захворювань органів малого таза. УЗД необхідно здійснювати у всіх випадках як обов'язковий, основний метод [181]. Окрім чіткого розділення різних тканин і середовищ, можливості вибору будь-якої зони для візуалізації і об'єктивнішої картини МРТ перевершує УЗД ще і в наочності отриманих зображень, що значно покращує їх інтерпретацію гінекологами і дуже поважно при розробці плану хірургічного втручання.

На сьогоднішній день єдиним радикальним методом лікування АМ є видалення матки [1,77]. Розробка нових технологій хірургічного лікування не змінила цю парадигму, проте при боротьбі з безпліддям на тлі АМ і при категоричній відмові пацієнтки від запропонованої їй гістеректомії у лікарів з'явилися нові альтернативні можливості.

Усі обстежені пацієнтки були піддані хірургічному лікуванню. Проте об'єм операції і доступи були різними.

Показаннями до оперативного лікування АМ служили маткові кровотечі, що повторюються, ациклічні кровотечі, що призводять до анемії, різко виражений больовий синдром, а також відсутність ефекту від консервативної терапії, що проводилася.

Визначення об'єму операції і доступу (лапаротомія, лапароскопія, вагінальна операція або посічення вузла АМ) є прерогативою хірурга [76, 88], але безумовно бралася до уваги і думка пацієнтки. Хворим були роз'яснені всі варіанти клінічного перебігу АМ. У всіх пацієнток отримана письмова інформована згода на проведення оперативного лікування.

Згідно отриманих результатів, 50 пацієнткам групи 2 була проведена гістеректомія (15 (30%) – лапаротомічним доступом, 35 (70%) – лапароскопічним). У 1 групі 20 (40%) жінкам була проведена гістеректомія, а 30 (60%) жінкам з вузловою формою АМ, не дивлячись

на попередження про можливість рецидиву, наполягали на органозберігаючій операції у зв'язку з бажанням зберегти свою репродуктивну функцію.

При порівнянні перебігу післяопераційного періоду пацієнток з різним доступом для оперативного лікування було встановлено, що середня тривалість операції при лапароскопічному доступі була істотно менша (в середньому, на 38 хв), ніж при лапаротомії. Так само менше була і середня крововтрата (в середньому, на 227 мл), а відновлення пацієнток після лапароскопічних операцій проходило достовірно швидше (в середньому, на 6–7 днів).

17 з 30 (56,7%) пацієнткам після посічення вузлів АМ на 6 місяців був рекомендований прийом комбінованих оральних контрацептивів, а 13 (43,3%) хворим, враховуючи великий об'єм ушкодження і високу вірогідність реактивації процесу на 3 місяці з протирецидивною метою призначені депо-форми а-ГнРГ.

Віддалені результати органозберігаючого хірургічного лікування вузлової форми АМ відстежені впродовж п'яти років (20 пацієнток). З них 10 з 20 (50%) жінок отримували відновну терапію з включенням а-ГнРГ; 10 (50%) пацієнток отримували протягом 6 місяців лише комбіновані оральні контрацептиви. Частота рецидиву складала у першому випадку 20,0%, а у другому – 50,0% відповідно. Вагітність була констатована у 30,0 та 20,0% жінок відповідно.

Отже, проведення протирецидивної терапії аГнРГ дозволяє істотно понизити вірогідність відновлення рад патологічного процесу, а при адекватному післяопераційному веденні, органозберігаючі операції при ВАМ дозволяють у ряді випадків пацієнткам не лише зберегти матку, але і виконати репродуктивну функцію із використанням ДРТ.

При гістологічному дослідженні при ВАМ показано, що вузол представлений вогнищами ендометріозу у поєднанні з гіперплазованою,

гіпертрофованою м'язовою тканиною, тоді як по периферії він оточений нормальними, незміненими міоцитами. При цьому, вузол АМ на відміну від вузла міоми не має чіткої капсули. Вогнища АМ визначені як активні, неактивні і комбіновані. Активні вогнища були ендометріоїдними гетеротипіями з крупними, звитими і прямими залозами.

Дифузний АМ характеризувався наступними змінами в структурі міометрія: тканина неоднорідна, з ділянками білястого кольору зі спіралевидними щільними волокнами, переміжними пучками гладком'язової тканини. Зони АМ були неоднорідними ущільненнями без капсули і чітких кордонів у вигляді інфільтратів і дрібних кіст.

Отримані результати гістологічних досліджень співпадають з даними вітчизняної літератури о відмінностях різних форм АМ [88, 156].

На наступному етапі у 17 пацієнток групи 1 і в 15 – групи 2 було проведено ІГХ дослідження гістологічного матеріалу [183]. При ДАМ матеріалом для дослідження послужив міометрій з ендометріоїдними гетеротипіями (епітелій і строма залоз) і прилеглий міометрій, а при ВАМ – матеріал з вузла АМ (строма і епітелій) і прилеглий міометрій.

Достовірних відмінностей в експресії ER і PR між вузловою і дифузною формами АМ виявлено не було. При цьому відмічено деяке зниження експресії PR при ДАМ як в стромі гетеротипій, так і в епітелії і прилеглому ендометрії. Також у пацієнток групи 2 дещо нижче була експресія ER в тканині міометрія, прилеглій до гетеротипій. Відмічена тенденція до зниження експресії PR і ER у пацієнток з ВАМ і в еутопічному ендометрії, проте ця різниця не була статистично достовірною.

При оцінці рівня експресії антионкогенів PTEN і p16 встановлено, що PTEN і p16 експресувались в цитоплазмі клітин епітелію строми і

прилеглого міометрія. Експресія PTEN була високою у всіх структурах в групі 1 і низькою в групі 2. p16 експресувався в невеликому відсотку клітин епітелію, строми і міометрія в обох групах. Ki-67 експресувався в ядрах клітин епітелію, строми, гладко-м'язових клітин прилеглого міометрія. Відмічена його помірна експресія в обох групах.

Для визначення значущості різних діагностичних чинників в патогенезі різних форм АМ був проведений кореляційний аналіз різних ІГХ показників, що є сучасний підходом для оцінки отриманих результатів [1, 88, 156].

Так, у пацієнток з ДАМ експресія ER в епітелії гетеротипій мав прямий кореляційний зв'язок з експресією ER в стромі (коефіцієнт кореляції 0,82; $p<0,05$). Також зареєстрована пряма сильна кореляція між експресією ER в епітелії з експресією там же PR (коефіцієнт кореляції 0,88; $p<0,05$), а також PR в стромі гетеротипій (коефіцієнт кореляції 0,94; $p<0,05$) і прилеглому міометрії (коефіцієнт кореляції 0,92; $p<0,05$).

У жінок з ВАМ експресія ER в епітелії гетеротипії також прямо корелювала з експресією ER в стромі (коефіцієнт кореляції 0,87; $p<0,05$). Аналогічно мала місце пряма сильна кореляція між експресією ER в епітелії з експресією там же (коефіцієнт кореляції 0,91; $p<0,05$), а також PR в стромі гетеротипії (коефіцієнт кореляції 0,88; $p<0,05$) і прилеглому міометрії (коефіцієнт кореляції 0,87; $p<0,05$).

Цікаво, що якщо у пацієнток з ВАМ експресія антионкогена PTEN в стромі гетеротипії корелювала з експресією цього ж гена в епітелії (коефіцієнт кореляції 0,87, $p<0,05$), то у жінок з 2 групи цей зв'язок повністю втрачався.

Експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 як у пацієнток з ДАМ, так і у жінок з ВАМ мала прямий достовірний зв'язок з експресіями PR і ER рецепторів.

Експресія антионкогена PTEN у пацієнток з ВАМ мала пряму достовірну кореляцію з експресією Ki-67 як в стромі гетеротипій (коефіцієнт кореляції 0,44; $p<0,05$), так і в епітелії (коефіцієнт кореляції 0,84; $p<0,05$). У пацієнток з ДАМ кореляційного взаємозв'язку між цими показниками не спостерігалося. При зіставленні ІГХ показників еутопічного і ектопічного ендометрія не було виявлено жодної кореляційної залежності ні при ВАМ, ні при ДАМ.

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність оперативного лікування різних форм АМ, а при ВАМ – збереження та відновлення репродуктивної функції із використанням ДРТ, чому буде присвячений наступна частина наших досліджень.

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) були використані у 30 жінок із ВАМ, які були прооперовані лапароскопічно. У 10 жінок (підгрупа 1.1) були використані КОК, а у 10 – (підгрупа 1.2) – а-ГнРГ. Для порівняння була сформована підгрупа 1.3 (10 жінок), які відмовились від використання гормональної корекції за різними причинами.

Для оцінки кількості отриманих ОКК під час ТВП ми враховували, згідно рекомендацій сучасної літератури [156], загальну курсову дозу рекомбінантного фолікулостимулюючого гормона (р-ФСГ) та загальну кількість фолікулінов діаметром більше 16 мм.

Згідно отриманих результатів, середні начальні дози р-ФСГ достовірно не відрізнялися по підгрупам ($p=0,149$). Сумарні дози складали 1900 МО для підгрупи 1.1; 1872,5 МО – для 1.2 та 2500 МО для 1.3 відповідно ($p=0,057$).

Середня кількість днів для стимуляції овуляції не відрізнялась по підгрупам – 9,2±0,7 днів.

При оцінці середнього числа фолікулів діаметром 16 і більше мм за добу використання р-ФСГ тригера було значно нижче у жінок без гормональної терапії (1.3), і склало 3,3 проти 5,6 фолікулів у підгрупах 1.1 (p=0,001) і 6,2 – у 1.2 (p=0,005).

Число ОКК після ТВП було залежно від варіанту використання гормональної корекції: підгрупа 1.3 – 2,2; 1.2 – 5,1 та 1.1 – 4,6 відпвідно (p=0,002). Найгірші показники мали місце при відсутності використання гормональної підтримки (55,5%), середні – при використанні агоністів (32,8%), а найкращі – КОК (18,3%) (p=0,002).

Аналіз ембріологічної складової протоколів ЕКЗ і ЕКЗ/ICSI показав, що не має розбіжностей між відсотком запліднення серед 1.1 (60,0%), 1.2 (70,0%) і 1.3 (70,0%) підгрупами. Проте, середня кількість зигот з 2 пронуклеусами була вірогідно суттєвою (p=0,012) між 1.1 – 3,6 і 1.3 – 2,1 підгрупами (U=425, p1-3=0,02), між 1.2 3,1 і 1.3 – 2,1 підгрупами (U=878, p2-3=0,02).

Ми не побачили різниці у кількості ембріонів класу А при їх оцінці на 3 добу розвитку в залежності від варіанту гормональної корекції (2,4; 2,1 і 1,8 для 1.1, 1.2 і 1.3 підгруп відповідно, p=0,033). З третьої по п’яту добу розвитку ембріонів ми їх транспортували, але максимальна їх кількість була не більше двох.

У залежності від варіанту використання гормональної корекції рівень транспортування одного ембріона достовірно не розрізнялася (20%, 30% і 40% для підгруп 1.1; 1.2 і 1.3 відповідно, p=0,652).

На нашу думку, більш висока частота у підгрупі 1.3 обумовлена низькими показниками ОР, що співпадає з думкою ряду авторів [40, 47].

Ми не побачили різниці у рівні кріоконсерваних ембріонів в залежності від варіанту використання гормональної корекції (p=0,526), за виключенням невеликої тенденції у підгрупі 1.3

Кріоконсервацію ембріонів провели в 30% пацієнток підгрупи 1.1; в 40% підгрупи 1.2 і 30% жінок з підгрупи 1.3. Їх рівень в підгрупі 1.2 (40%) був значно більше, ніж в 1.1 (30%) і у 1.3 (30%) підгрупах, але не досягла статистичної значущості (p=0,526). Ми вважаємо, що така тенденція була обумовлена Це може бути обумовлено використанням а-ГнРГ.

При оцінці основного розміру ендометрія під час транспортування ембріонів ми не спостерігали вірогідних відмінностей по підгрупам – 11,2±1,2 мм, 10,9±1,1 мм, 10,8±0,4 мм для підгруп 1.1; 1.2 і 1.3 відповідно (χ^2= 0,366, df – 2, p=0,833). За результатами ехографічного дослідження стан ендометрія був підготовлений (секреторна трансформація) в 90% випадків в підгрупі 1.1, в 90% випадків в підгрупі 1.2 і в 90% в підгрупі 1.3 (вірогідні розбіжності не спостерігалися).

Рівень вимушеної відміни протоколів ЕКЗ у всіх групах складав 20,0%. Відсутність відповіді на гонадотропну стимуляцію спостерігалася в 6,7% випадків (в 2 з 30 пацієнток).

У 2 з 30 пацієнток (6,7%) були відсутні фолікули при ТВП. Достовірні розбіжності в залежності від варіанту використання гормональної корекції мали місце (p1-2=0,550; p2-3=0,100; p1-3=0,550).

Ми не спостерігали відсутність запліднення тільки у 2 з 30 пацієнток (6,7%).

У 1 з 30 випадків мало місце деградація ембріонів, а самий високий відсоток відміни циклів ЕКЗ мав місце у жінок без гормональної корекції (30%), що було у 3 рази вище у порівнянні з підгрупою 1.1.

Ми оцінювали ефективність протоколів ЕКЗ по рівню настання вагітності (РНВ) на протокол ЕКЗ і на транспортування ембріонів. При цьому, спостерігали залежність РНВ від віку жінок, сумарний рівень складав 30%. По рокам ми отримали наступні показники: від 23 до

29 років – 50%; від 30 до 34 років – 33,3% і від 35 до 42 років – 20% відповідно).

При порівняльній оцінці віку пацієнток нам встановлено суттєвий вплив саме віку на якість ооциті у порівняні із готовністю ендометрія до імплантації.

Нами представлені відмінності рівня настання гестації із урахуванням варіанта гормональної корекції. Так, у підгрупі 1.1 вагітність настала в 4 з 10 пацієнток (40%), в підгрупі 1.2 в 4 з 10 пацієнток (40%) і в 1.3 в 2 з 10 (20%) (p=0,032). Статистично значимі відмінності виявлені між підгрупами 1.1 і 1.3 та 1.2 та 1.3 (p=0,010). Шанси настання вагітності в групі з використанням КОК та а-ГнРГ після ВАМ в два разу більше, ніж без гормональної терапії.

За нашими даними, при використанні КОК та аГнРГ як підготовки до настання гестації, рівень її настання був в два рази вище, у порівнянні із жінками, які це не приймали. Згідно даних сучасної літератури, використання аГнРГ суттєво підвищує рівень настання гестації [30, 59].

Ми провели розрахунок рівень гестації та встановили, що в підгрупі 1.1 він складав 40%, в 1.2 – 40,0%, в 1.3 – 20% (χ^2=2,976, p=0,330). Частота настання вагітності в підгрупі 1.3 була в 2 рази нижче, ніж в підгрупах 1.1 та 1.2 відповідно.

За нашими даними, тільки у 4 (13,3%) випадках з 30 мало місце відсутність подальшого розвитку ембріона після імплантації (біохімічна вагітність).

Значущі відмінності встановлені нами при порівняльному аналізі рівня імплантації у обстежених жінок. Так, в підгрупі пацієнток що приймали КОК рівень імплантації складав 30% (в 3 з 10 пацієнтки) і була такою ж самої, як у підгрупі 1.2 – 30% (в 3 з 10 пацієнток) і значно вище ніж в підгрупі 1.3 – 20% (в 2 з 10 пацієнток).

Аналіз РНВ залежно від дня ПЕ показав, що число гестацій підвищується з третього по п'ятий день. Так, РНВ при патології ендометрія на третій день розвитку in vitro (26,3%) була меншою, ніж на п'ятий день розвитку (63,3%).

На нашу думку, селекція ембріонів при культивуванні in vitro та їх відсіювання залежать від якості стану ендометрія напередодні імплантації. Крім того, при використанні техніки ICSI, ніж при ЕКЗ суттєвих розбіжностей нами не встановлено. У порівнянні із цим, РНВ у жінок підгруп 1.1 та 1.2 був нижче.

У ЧНВ достовірних відмінностей не було. Відмічена дещо вища РНВ на ПЕ при використанні техніки використанні ICSI.

Проведена оцінка РНВ в залежності від стану ОР. Усіх жінок ми розподілили в залежності від рівня АМГ. Так, у підгрупу А було включено жінок з низькими показниками (<1 нг/мл), до підгрупи Б – з нормальним показниками (≥1 нг/мл). У підгрупі з низьким ОР ЧНВ з розрахунку на ПЕ була однаковою в усіх підгрупах (по 10%). У підгрупі з нормальним ОР ЧНВ була вище у підгрупах 1.1 та 1.2 (30, 30 і 10% для підгруп 1.1, 1.2 і 1.3, відповідно).

Отже, отримані нами дані вказують, що ефективність ДРТ у жінок після оперативного лікування ВАМ залежить від варіанта реабілітаційної терапії після оперативного лікування та використання гормональної корекції на етапі підготовки до настання вагітності. Удосконалений нами алгоритм дозволяє знизити частоту радикальних операцій у жінок із ВАМ та поновити репродуктивну функцію. Це дає нам право рекомендувати удосконалений нами алгоритм у практичну охорону здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені дані і нове вирішення наукового завдання сучасної гінекології щодо підвищення ефективності збереження репродуктивної функції у жінок із вузловою формами аденоміозу на основі оптимізації тактики оперативного лікування, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать, що у жінок із вузловою формою аденоміозу частота радикальних оперативних втручань є достатньо високою, що не дозволяє реалізовувати репродуктивну функцію і негативно впливає на якість життя.

2. Стан репродуктивного здоров'я жінок із різними формами аденоміозу характеризувався високою частотою супутніх гінекологічних захворювань: запальні процеси органів малого таза (80,0%); гіперпластичні процеси ендометрія (80,0%); ектопія шийки матки (80,0%), а також гістероскопічні втручання – 88,0% при дифузній формі і 62,0% – при вузловій. Рівень попередніх оперативних втручань з приводу ендометріозу становив 28,0%: коагуляція або посічення вогнищ (20,0%); видалення ендометріоїдних кіст (6,0%) та ретроцервікального ендометріозу (2,0%).

3. Середня тривалість вузлової форми аденоміозу складає 3,3±0,3 року, а дифузної – 6,2±0,6 року. Частота вторинного безпліддя у жінок із аденоміозом складає 44,0%; первинного – 20,0% і звичного невиношування – 10,0% відповідно.

4. Інформативність ехографічного дослідження склала при вузловій формі 70,0%, а при дифузній – 90,0%. Інформативність магнітно-резонансної томографії при вузловій формі досягла 94,1%, а при дифузній – 100,0%.

5. Упровадження удосконаленого нами алгоритму діагностичних заходів та оптимізації оперативного лікування дозволяє проводити у 60,0% жінок із вузловою формою аденоміозу органозберігаючі операції із подальшою реабілітацією.

6. Проведення протирецидивної терапії агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону дозволяє істотно (в 2,5 разу) знизити вірогідність відновлення патологічного процесу та ефективно підготувати жінок до використання допоміжних репродуктивних технологій.

7. Результати проведеного кореляційного аналізу імуногісто-хімічних показників при різних формах аденоміозу свідчать, що:

- у пацієнток з дифузною формою експресія естрогенових рецепторів в епітелії гетеротипій мала прямий кореляційний зв'язок з експресією естрогенових рецепторів в стромі (коефіцієнт кореляції 0,82; $p<0,05$). Також зареєстрована пряма сильна кореляція між експресією естрогенових рецепторів в епітелії з експресією прогестеронових рецепторів (коефіцієнт кореляції 0,88; $p<0,05$), а також прогестеронових рецепторів в стромі гетеротипій (коефіцієнт кореляції 0,94; $p<0,05$) і прилеглому міометрії (коефіцієнт кореляції 0,92; $p<0,05$);
- у жінок з вузловою формою експресія естрогенових рецепторів в епітелії гетеротипії також прямо корелювала з експресією естрогенових рецепторів в стромі (коефіцієнт кореляції 0,87; $p<0,05$). Аналогічно мала місце пряма сильна кореляція між експресією естрогенових рецепторів в епітелії з експресією (коефіцієнт кореляції 0,91; $p<0,05$), а також прогестеронових рецепторів в стромі гетеротипії (коефіцієнт кореляції 0,88; $p<0,05$) і прилеглому міометрії (коефіцієнт кореляції 0,87; $p<0,05$);
- тільки у пацієнток з вузловою формою експресія антионкогена PTEN в стромі гетеротипії корелювала з експресією цього ж гена в епітелії (коефіцієнт кореляції 0,87, $p<0,05$);

- експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 як у пацієнток з різними формами аденоміозу мала прямий достовірний зв'язок з експресіями прогестеронових рецепторів і естрогенових рецепторів;
- експресія антионкогена PTEN у тільки пацієнток з вузловою формою мала пряму достовірну кореляцію з експресією Ki-67 як в стромі гетеротипій (коефіцієнт кореляції 0,44; $p<0,05$), так і в епітелії (коефіцієнт кореляції 0,84; $p<0,05$).

8. Ефективність допоміжних репродуктивних технологій у жінок після оптимізованого оперативного лікування вузлової форми аденоміозу залежить від варіанту реабілітаційної терапії та використання гормональної корекції на етапі підготовки до настання вагітності. Удосконалений нами алгоритм дозволяє підвищити частоту органозберігаючих операцій до 60,0% та у 30,0% – поновити репродуктивну функцію за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Удосконалена нами тактика діагностичних заходів у жінок із вузловою формою аденоміозу та бажанням зберегти репродуктивну функцію включала використання не тільки традиційного ехографічного дослідження, а й магнітно-резонансної томографії напередодні оперативного лікування.

2. Оптимізація оперативного лікування вузлової форми аденоміозу для проведення органозберігаючих операцій включала наступні моменти:

- кліпування маткових артерій та накладання суддинних бульдогів на лійково-тазові зв’язки для зменшення крововтрати підчас операції;

- гідропрепарування аденоміозного вузла 40 ml 0,9% розчину NaCl або 4 ml Реместипу з метою компресії дрібних судин в ньому і якіснішого видалення вузла.

3. Для відновлення репродуктивної функції у жінок із вузловою формою аденоміозу необхідно використання агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону відразу після оперативного лікування та на етапі підготовки до використання допоміжних репродуктивних технологій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Камінський ВВ. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометриозом. Репродуктивна ендокринологія. 2015;4(24):7–11.

2. Бойко ЕН. Коррекция урогенитальных расстройств у больных с эндометриозом [диссертация]. Киев; 2014. 187 с.

3. Барто РА. Клиническое значение ультразвуковой диагностики в стадировании генитального эндометриоза [диссертация]. Москва; 2020. 136 с.

4. Меджидова АМ, Эседова АЭ. Актуальные вопросы діагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом. Исследования и практика в медицине. 2017;4(4):89–98.

5. The National Endometriosis Society. Endometriosis UK. Annual Report and accounts for the year ended 31 March 2013. London; 2013. 19 p. Available from: https://www.endometriosis-uk.org/sites/endometriosis-uk.org/files/files/ Annual- Report-2013.pdf.

6. Щукина НА, Буянова СН. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза. РМЖ. 2014;22(14):1002–5.

7. Буянова СН, Щукина НА, Бабунашвили ЕЛ, Баринова ИВ, Волощук ИН, Барто РА, и др. Эндометриоз рубца после лапаротомии: ультразвуковая диагностика, хирургическое лечение, патологоанатомическое обоснование. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(4):49–53.

8. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации. Москва; 2013. 65 с.

9. Калинкина ОБ, Тезиков ЮВ, Тезикова ТА, Липатов ИС, Крюкова ГА, Аравина ОР. Эффективность терапии пациенток с эндометриоидными кистами яичников. Аспирантский вестник Поволжья. 2016;1(2):21–6.

10. Hwang H, Chung YJ, Lee SR, Park HT, Song JY, Kim H, et al. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. Obstet Gynecol Sci. 2018;61(5):553–64.

11. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(6):730–6.

12. Коган ЕА, Акопова ЕО, Унанян АЛ. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений. Пространство и время. 2017;1(27):251–9.

13. Molinas CR, Campo R. Office hysteroscopy and adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006 Aug;20(4):557-67. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.019.

14. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Leonardi D, Bertoldo V, Monti G, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;181:289–93.

15. Eisenberg VH, Arbib N, Schiff E, Goldenberg M, Seidman DS, Soriano D. Sonographic Signs of adenomyosis are prevalent in women undergoing surgery for endometriosis and may suggest a higher risk of infertility. Biomed Res Int. 2017;2017:8967803.

16. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. Hum Reprod. 2012;27(12):3432–9.

17. Yeniel O, Cirpan T, Ulukus M, Ozbal A, Gundem G, Ozsener S, et al. Adenomyosis: prevalence, risk factors, symptoms and clinical findings. Clin Exp Obstet Gynecol. 2007;34(3):163–7.

18. Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB.

Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. Hum Reprod. 2001;16(11):2418–21.

19. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006;20(4):465–77.

20. Li X, Liu X, Guo SW: Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(2):485–94.

21. Євдокімова ВВ. Епігенетичні та цитогенетичні зміни при експериментальному ендометриозі: досвід використання. Здоровье женщины. 2010;6(52):94–6.

22. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. Fertil Steril. 2019;111(2):327–40.

23. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. Fertil Steril. 2017;108(6):872–85.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036

24. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. Int J Mol Sci. 2019;20(22):5615. doi: 10.3390/ijms20225615

25. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet. 2004;364(9447):1789–99. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17403-5

26. Dai Y, Li X, Shi J, Leng J. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. Reprod Health. 2018;15(1):82.

27. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;50:50–60.

28. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-529.

29. McKinnon B, Mueller M, Montgomery G. Progesterone resistance in endometriosis: an acquired property? Trends Endocrinol Metab. 2018;29(8):535–48.

30. Vázquez-Martínez ER, Bello-Alvarez C, Hermenegildo-Molina AL, Solís-Paredes M, Parra-Hernández S, Cruz-Orozco O, et al. Expression of membrane progesterone receptors in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. Biomed Res Int. 2020;2020:2196024.

31. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? Int J Mol Sci. 2019;20(15):3822.

32. Lessey BA, Young SL. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone. Semin Reprod Med. 2014;32(5):365–75.

33. Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. Hum Reprod Update. 2020;26(1):73–102.

34. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, et al. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. Semin Reprod Med. 2010;28(1):44–50.

35. Вишневский АС. Гиперпластический синдром в гинекологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 192 с.

36. Malutan AM, Drugan T, Costin N, Ciortea R, Bucuri C, Rada MP, et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. Cent Eur J Immunol. 2015;40(1):96–102.

37. Akoum A, Al-Akoum M, Lemay A, Maheux R, Leboeuf M. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory

receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain. Fertil Steril. 2008;89(6):1618–24.

38. Chen P, Wang DB, Liang YM. Evaluation of estrogen in endometriosis patients: Regulation of GATA-3 in endometrial cells and effects on Th2 cytokines. J Obstet Gynaecol Res. 2016;42(6):669–77.

39. Huang Y, Zeng C, Wu PL, Zhou Y, Peng C, Xue Q, et al. Vascular endothelial growth factor is up-regulated by leukemia inhibitory factor and interleukin-6 in human endometriotic stromal cells. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2019;54(5):324–9.

40. Danastas K, Miller EJ, Hey-Cunningham AJ, Murphy CR, Lindsay LA. Expression of vascular endothelial growth factor A isoforms is dysregulated in women with endometriosis. Reprod Fertil Dev. 2018;30(4):651–7.

41. Адамян ЛВ, Демидов ВН, Гус АИ. Диагностика эндометриоза. В: Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. Москва: ГЭОТАР-Медия; 2012; с. 409–51.

42. Адамян ЛВ, Кулаков ВИ. Эндометриозы. Москва: Медицина; 1998. 317 с.

43. Adamson GD. Endometriosis classifi cation: an update. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011;23:213–220.

44. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. Hum Reprod Update. 2014;20(3):386–402.

45. Irungu S, Mavrelos D, Worthington J, Blyuss O, Saridogan E, Timms JF. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. Clin Proteomics. 2019;16:14.

46. Warren LA, Shih A, Renteira SM, Seckin T, Blau B, Simpfendorfer K, et al. Analysis of men-strual effluent: diagnostic potential for endometriosis. Mol Med. 2018;24(1):13.

47. Manousopoulou A, Hamdan M, Fotopoulos M, Garay-Baquero DJ, Teng J, Garbis SD, et al. Integrated eutopic endometrium and non-depleted serum quantitative proteomic analysis identifies candidate serological markers of endometriosis. Proteomics Clin Appl. 2019;13(3):e1800153.

48. Emmanuel I, Ochigbo A, Philip A, Nyam EY. Adenomyosis: a clinico-pathological study. West Afr J Med. 2019;36(1):88–92.

49. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Introduction: uterine adenomyosis, another enigmatic disease of our time. Fertil Steril. 2018;109(3):369–70.

50. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understan-ding and managing adenomyosis. F1000Res. 2019;8(pii):F1000 Faculty Rev-283.

51. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hyste-roscopy in diagnosis. Fertil Steril. 2018;109(3):380–8.e1.

52. Шалина МА, Ярмолинская МИ, Абашова ЕИ. Современные возможности диагностики аденомиоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2020;69(1):73–80.

53. Ярмолинская МИ, Айламазян ЭК. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. Санкт-Петербург: Эко-Вектор; 2017. 615 с.

54. Chew MX, Teoh PY, Wong YP, Tan GC. Multiple umbilical cord strictures in a case of intrauterine foetal demise. Malays J Pathol. 2019 Dec;41(3):365–8.

55. Адамян ЛВ, Фархат КН, Макиян ЗН. Комплексный подход к диагностике, хирургической коррекции и реабилитации больных при сочетании аномалий развития матки и влагалища с эндометриозом. Проблемы репродукции. 2016;22(3):84–90.

56. Карпова ИО. Патогенетическое обоснование хирургического лечения больных аденомиозом [автореферат]. Москва; 2012. 22 с.

57. Ярмолинская МИ. Генитальный эндометриоз: влияние гормо-

нальных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии [диссертация]. Санкт-Петербург; 2009. 349 с.

58. Jiang C, Gong W, Chen R, Ke H, Qu X, Yang W, et al. RhoA/ROCK/ARH-GAP26 signaling in the eutopic and ectopic endometrium is involved in clinical characteristics of adenomyosis. J Int Med Res. 2018;46(12):5019–29.

59. Tsai CL, Lee YS, Chao A, Yen CF, Wang HS, Wang TH. Associations between a single nucleotide polymorphism of stress-induced phosphoprotein 1 and endometriosis/adenomyosis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018;57(2):270–5.

60. Shen Y, Lu L, Xu J, Meng W, Qing Y, Liu Y, et al. Bortezomib induces apoptosis of endometrial cancer cells through microRNA-17-5p by targeting p21. Cell Biol Int. 2013;37(10):1114–21.

61. Hu H, Li H, He Y. MicroRNA-17 downregulates expression of the PTEN gene to promote the occurrence and development of adenomyosis. Exp Ther Med. 2017;14(4):3805–11.

62. Jiang L, Meng W, Zeng J, Hu H, Lu L. MiR-34c oligonucleotide enhances chemosensitivity of Ishikawa cell to cisplatin by inducing apoptosis. Cell Biol Int. 2013 Jun;37(6):577-83. doi: 10.1002/cbin.10074.

63.Verit FF, Yucel O. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(10):5589–97.

64. Zhou Y, Zhao RH, Tseng KF, Li KP, Lu ZG, Liu Y, Han K, et al. Sirolimus induces apoptosis and reverses multidrug resistance in human osteosarcoma cells in vitro via increasing microRNA-34b expression. Acta Pharmacol Sin. 2016 Apr;37(4):519-29. doi: 10.1038/aps.2015.153

65. Rai P, Shivaji S. The role of DJ-1 in the pathogenesis of endometriosis. PLoS One. 2011;6(3):8074.

66. Donninger H, Schmidt ML, Mezzanotte J, Barnoud T, Clark GJ. Ras signaling through RASSF proteins. Semin Cell Dev Biol. 2016 Oct;58:86-95. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.06.007

67. Шкляр АА. Диагностика, хирургическое лечение и реабилитация женщин репродуктивного возраста с узловой формой аденомиоза: Дис. ... канд. мед. наук. Москва: ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова», 2015. 113 с.

68. Zhang Y, Yu P, Sun FJ. Expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with adenomyosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94(4):412-8. doi: org/10.1111/aogs.12595

69. Huang M, Li X, Guo P. The abnormal expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with endometriosis. Reprod Biol Endocrinol. 2017;15(1):17. doi: org/10.1186/s12958-016-0220-7

70. Ken Ueki, Koji Kumagai, Hidetoshi Yamashita, Expression of apoptosis-related proteins in adenomyotic uteri treated with danazol and GnRH agonists. Int J Gynecol Pathol. 2004;23(3):248–58.

71. Jichan Nie, Yuan Lu, Xishi Liu, Sun-Wei Guo. Immunoreactivity of progesterone receptor isoform B, nuclear factor kappa B, and I kappa B alpha in adenomyosis. Fertil Steril. 2009;92(3):886–9.

72. Brett McKinnon, Michael Mueller, Grant Montgomery. Progesterone Resistance in Endometriosis: an Acquired Property? Trends Endocrinol Metab. 2018 Aug;29(8):535-48. doi: 10.1016/j.tem.2018.05.006

73. Exacoustos C, Manganaro L, Zup E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014;28(5):655–81.

74. Щукина НА, Буянова С. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза. РМЖ. Мать и дитя. 2014;14:1002.

75. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Москва, 2013. 58 с.

76. Charles Chapron, Silvia Vannuccini, Pietro Santulli. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. Hum Reprod Update. 2020 Apr 15;26(3):392–411. doi: 10.1093/humupd/dmz049

77. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classièdationof uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy indiagnosis. Fertil Steril. 2018;109(3):380–8.

78. Вдовиченко ЮП, Бабкина ТМ, Волик НК, Марченко АН. Значение оценки импульсной допплерометрии сосудов маточно-фетоплацентарного комплекса при плацентарной дисфункции. Здоровье женщины. 2013;9:87–90.

79. Feldman MK. Systematic interpretation and structuredreporting for pelvic magnetic resonance imaging studies in patientswith endometriosis: value added for improved patient care. Abdom Radiol. 2019;17:7–15.

80. Medeiros LR. Accuracy of magnetic resonance in deeplyinèltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynec and Obs. 2015;291(3):611–21.

81. Calicchio R, Buffat C, Vaiman D, Miralles F. Endothelial dysfunction: role in the maternal syndrome of preeclampsia and long-term consequences for the cardiovascular system. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2013 Jun;62(3):215–20.

82. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. Reprod Biomed Online. 2012;24(1):35–46. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.10

83. Эндометриоз. Клинические рекомендации. Москва: Российское общество акушеров-гинекологов, 2016. 52 с.

84. Ищенко АИ, Кудрина ЕА. Эндометриоз: диагностика и лечение. Москва: «ГЭОТАР-МЕД»; 2002. 104 с.

85. Jain N, Goel S. Cystic Adenomyoma simulates uterine malformation: A diagnostic dilemma: Case report of two unusual cases. Hum Reprod. 2012;5(3):285.

86. Manchanda S, Vora Z, Sharma R, Hari S, Das CJ, Kumar S. Quantitative sonoelastographic assessment of the normal uterus using shear wave elastography: An initial experience. Ultrasound Med. 2019;38(12):3183-9. doi: 10.1002/jum.1501

87. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis ofendometriosis and adenomyosis: State of the art. Best Practice & Research. Clin Obstet Gyn. 2018;51:16–24.

88. Лазуренко ВВ, Мєліхова ТВ. Роль ультразвукової еластографії здвигової хвилі в діагностиці аденоміоза та/або гіперпластичних процесів ендометрія. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;56(28):129–35.

89. Tamai K, Togashi K, Ito T. MR imaging findings of ade-nomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls. Radiographics. 2005;25(1):21-40. doi: org/10.1148/rg.251045060

90. Макухина ТБ. Роль инвазивных методов в диагностике аденомиоза. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2008;5:47-50.

91. Attilio Di Spiezio Sardo , Gloria Calagna , Fabrizia Santangelo et al.The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adeno-myosis. Biomed Res Int. 2017;2017:2518396. doi: 10.1155/2017/2518396

92. Yin X, Cheng J, Ansari SH, Campo R, Di W, Li W, Bigatti G. Hysteroscopic tissue removal systems for the treatment of intrauterine pathology: a systematic review and meta-analysis. Facts Views Vis Obgyn. 2018 Dec;10(4):207-13.

93. Centini G, Troia L, Lazzeri L, Petraglia F, Luisi S. Modern operative hysteroscopy. Minerva Ginecol. 2016 Apr;68(2):126-32.

94. Li JJ, Chung JPW, Wang S, Li TC, Duan H. The Investigation and Management of Adenomyosis in Women Who Wish to Improve or Preserve Fertility. Biomed Res Int. 2018 Mar 15;2018:6832685. doi: 10.1155/2018/6832685

95. Donnez IJ. Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology. In: Shaw RW. Endometriosis. New Jersey: Parthenon Publishing Group; 1990. p. 94–9.

96. Запорожан ВМ, Татарчук ТФ, Камінський ВВ. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом. Репродуктивна ендокринологія. 2015;4(24);7–12.

97. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertil Steril. 2018;70:1101–8.

98. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2016 Oct;123(11):1761-8. doi: 10.1111/1471-0528.14055

99. Vlahos NF, Economopoulos KP, Fotiou S. Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2010;24(1):39–50.

100. Liu F, Liu L, Zheng J. Expression of annexin A2 in adenomyosis and dysmenorrhea. Arch Gynecol Obstet. 2019 Sep;300(3):711–6. doi: 10.1007/s00404-019-05205-w

101. Liu LX, Wu YG, Zheng J. Increased annexin A2 and decreased β-catenin in adenomyosis contribute to adenomyosis-associated dysmenorrhea. Histol Histopathol. 2017 Dec;32(12):1333–40. doi: 10.14670/HH-11-906

102. Zhou S, Yi T, Liu R, Bian C, Qi X, He X, Wang K, et al. Proteomics identification of annexin A2 as a key mediator in the metastasis and proangiogenesis of endometrial cells in human adenomyosis. Mol Cell Proteomics. 2012;11:M112017988. doi: 10.1074/mcp.M112.017988

103. Dunselman E. ESHRE guideline: management ofwomen with endometriosis. Hum Repr. 2014;29(3):400–12.

104. Савельева ГМ, Шалина РИ, Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Курцер МА. Акушерство: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 656 с.

105. Kuznetsov L, Dworzynski K. Diagnosis and management of endometriosis: Summary of NICE guidance. September 2017BMJ Clinical Research 358:j3935

106. New ACOG guidelines on dysmenorrhea and endometriosis in adolescents. 2018 https://speciality.medicaldialogues.in/new-acog-guidelines-on-dysmenorrhea-and-endometriosis-in-adolescents

107. ACOG Committee Opinion No. 760 Summary: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. Obstet Gynecol. 2018;132(6):1517–8.

108. Endometriosis and infertility: a committee opinion. ASRM. 2012. 119 p.

109. Серов ВН, Сухих ГТ. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 452 с.

110. Эндометриоз. Клинические рекомендации. Москва: Российское общество акушеров-гинекологов, 2020. 56 с.

111. Ryan SA. The treatment of dysmenorrhea. Pediatric Clinics. 2017;64(2):331–42.

112. Bungum HF, Vestergaard C, Knudsen UB. Endometriosis andtype 1 allergies/immediate type hypersensitivity: a systematic review. European Journal of Obstetrics & Gynecology and ReproductiveBiology. 2014;179:209–15.

113. Boneva RS, Lin JMS, Unger ER. Early menopause andother gynecologic risk indicators for chronic fatigue syndrome inwomen. Menopause. 2015;22(8):826.

114. Ferrero S. Increased frequency of migraine among womenwith endometriosis. Hum Repr. 2004;19(12):2927–32.

115. Morotti M. Comparing treatments for endometriosis-related pain symptoms in patients with migraine without aura. Journal of comparative effectiveness research. 2012;1(4):347–57.

116. Коган ЕА, Акопова ЕО, Унанян АЛ. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений. Пространство и время. 2017:1(27);251–8.

117. Tandon N, Showalter J, Sultana S. Extrauterine Adenomyoma of the Liver in a 50 year old Female with Pelvic Endometriosis. Ann Clin Lab Sci. 2017 Mar;47(2):208–12.

118. Colin JR, Stewart I, Yee C, Mathew R, McCartney AL. Extrauterine adenomyoma with atypical (symplastic) smooth muscle cells: a report of 2 cases. Gynecol Pathol. 2009 Jan;28(1):23–8. doi: 10.1097/PGP.0b013e3181815371

119. Huanwen W, Hui Z, Xiaowei X, Zhaohui L. Extrauterine adenomyoma of the liver with a focally cellular smooth muscle component occurring in a patient with a history of myomectomy: case report and review of the literature. Diagn Pathol. 2013 Aug 5;8:131. doi: 10.1186/1746-1596-8-131.

120. Tahlan A, Nanda A, Mohan H. Uterine adenomyoma: a clinicopathologic review of 26 cases and a review of the literature. Gynecol Pathol. 2006 Oct;25(4):361–5. doi: 10.1097/01.pgp.0000209570.08716.b3.

121. Sisodia SM, Khan WA, Goel A. Ovarian ligament adenomyoma: report of a rare entity with review of the literature. Obstet Gynaecol Res. 2012 Apr;38(4):724-8. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01775.x

122. Kajitani T, Maruyama T, Asada H, Uchida H, Oda H, Uchida S, Miyazaki K, et al. Possible involvement of nerve growth factor in dysmenorrhea and dyspareunia associated with endometriosis. Endocr J. 2013;60(10):1155–64.

123. Paul PG, Gulati G, Shintre H. Extrauterine adenomyoma: a review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Sep;228:130–6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.02

124. Vercellini P, Consonni D, Dridi D. Uterine adenomyosis and in

vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2014;29(5):964–77. doi: 10.1093/humrep/deu041.

125. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. Fertil Steril. 2017;108(3):483–90. doi: e3.10.1016/j.fertnstert.

126.Tomassetti C, Meuleman C, Timmerman D. Adenomyosis and subfertility: evidence of association and causation. Semin Reprod Med. 2013;31(2):101–8. doi: 10.1055/s-0032-1333475.

127. Puente JM, Fabris A, Patel J. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. Reprod Biol Endocrinol. 2016;14(1):60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6

128. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang S, Chapron C, Guo S, Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Reprod Biomed Online. 2017;35(5):592–601. 10.1016/j.rbmo.2017.06.016

129. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. Obstet Gynecol Surv. 2016;71(9):557–68. 10.1097/OGX.0000000000000346

130. Mehasseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. Fertil Steril. 2010;93(7):2130–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.09

131. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. Fertil Steril. 2017;108(3): 483–90. doi: e3. 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025

132. Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2014;28(6):704–13.

133. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, Chattopadhyay R, Saha I, Chakravarty B. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. Reprod Biomed Online. 2019;38(1):11–21. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.09.014

134. Tamura H, Kishi H, Kitade M. Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. Reprod Med Biol. 2017;16(4):330–6.

135. Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(4):529–33. doi: 10.1111/jog.126

136. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Nakayama T, Komatsu A, Miyauchi A, Nishii O, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(3):364–9. doi: 10.1080/14767058.2017.128589

137. Yamaguchi A, Kyozuka H, Fujimori K, Hosoya M, Yasumura S, Yokoyama T, Sato A, et al. Risk of preterm birth, low birthweight and small-for-gestational-age infants in pregnancies with adenomyosis: A cohort study of the Japan Environment and Children's Study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(3):359–64. 10.1111/aogs.1349

138. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, Petraglia F. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. Hum Reprod Update. 2016;22(1):104–15. 10.1093/humupd/dmv044

139. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. Placenta. 2013;34(2):100–5. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.017

140. Brosens I, Derwig I, Brosens J. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? Hum Reprod. 2010;25(3):569–74.

141. Guideline N. Endometriosis: diagnosis and management. 2017. 25 p.

142. Uysal G. Novel Medical Treatment Modalities of Endometriosis. Kafkas J Med Scienc. 2015;5(3):109–19. doi: 10.5505/kjms.2015.24572

143. Leonardi M. When to do surgery and when not to dosurgery for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2020 Feb;27(2):390–407.e3. doi: 10.1016/j.jmig.2019.10.014

144. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Beckeret C. ESHRE guideline: management ofwomen with endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(3):400–12.

145. Zhang X, Xu P, Zhejiang D, Xue B, Yi X. Stratified treatment and management of adenomyosis. Hum Reprod. 2019 Apr 25;48(2):123–9.

146. Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A: Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. Fertil Steril. 2017;108(4):673–8.

147. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. Contraception. 2009;79(3):189–93. doi: 10.1016/j.contraception.2008.11.004

148. Baboo KD, Chen Z, Zhang X, Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Progress on medical treatment in the management of adenomyosis. Gynecol Obstet Fertil. 2019 Apr 25;48(2):142–7.

149. Pelage L, Fenomanana S, Brun JL, Levaillant JM, Fernandez H. Treatment of adenomyosis (excluding pregnancy project). Gynecol Obstet Fertil. 2015 May;43(5):404–11. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.03.016.

150. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. Fertil Steril. 2018;109(3):398–405. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013

151. Claudia Tosti, Libera Troìa, Silvia Vannuccini. Current and future medical treatment of adenomyosis. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2016;8:127–35. doi: 10.5301/je.5000261

152. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. Fertil Steril. 2017;108(3):483–90. doi: e3.10.1016/j.fertnstert.2017.06.025

153. Park CW, Choi MH, Yang KM. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Clin Exp Reprod Med. 2016;43(3):169–73. doi: 10.5653/cerm.2016.43.3.16

154. Matsushima T, Akira S, Yoneyama K, Takeshita T. Recurrence of uterine adenomyosis after administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and the efficacy of dienogest. Gynecol Endocrinol. 2020 Jun;36(6):521–4. doi: 10.1080/09513590.2019.1683818

155. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА. Активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012;6(2):25–30.

156. Камінський ВВ, Прокопович ЄВ. Альтернатива гормональним і нестероїдним протизапальним засобам в лікуванні вторинної дисменореї, зумовленої аденоміозом. Здоров'я жінки. 2018;4(130):66–70.

157. Khoufache K, Michaud N, Harir N. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review. Minerva Endocrinol. 2012;37(1):75–92.

158. Wortman M, Daggett A. Reoperative hysteroscopic surgery in the management of patients who fail endometrial ablation and resection. J Am

Assoc Gynecol Laparosc. 2011 May;8(2):272–7. doi: 10.1016/s1074-3804(05)60590-7

159. Kim MD, Kim YM, Kim HC. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis: a new technical development of the 1-2-3 protocol and predictive factors of MR imaging affecting outcomes. Vasc Interv Radiol. 2011 Apr;22(4):497–502. doi: 10.1016/j.jvir.2011.01.426

160. Yoon SW, Kim KA, Cha SH. Successful use of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery to relieve symptoms in a patient with symptomatic focal adenomyosis. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5):2018.e13–5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.05.028

161. Ищенко АИ, Жуманова ЕН, Горбенко ОЮ. Органо-сохраняющее лечение аденомиоза – современные аспекты. Материалы XIII Всероссийского форума «Мать и дитя». Москва, 2012. с. 262–3.

162. Marco Aurelio Pinho Oliveira, Claudio Peixoto Crispi Jr, Leila Cristina Brollo. Surgery in adenomyosis. Arch Gynecol Obstet. 2018 Mar;297(3):581–9. doi: 10.1007/s00404-017-4603-6

163. Weihong Yang, Mingmin Liu, Li Liu, Caixia Jiang. Uterine-Sparing Laparoscopic Pelvic Plexus Ablation, Uterine Artery Occlusion, and Partial Adenomyomectomy for Adenomyosis. Minim Invasive Gynecol. 2017, Sep-Oct;24(6):940–5. doi: 10.1016/j.jmig.2017.04.027

164. Kwon YS, Roh HJ, Ahn JW, Lee SH, Im KS. Conservative adenomyomectomy with transient occlusion of uterine arteries for diffuse uterine adenomyosis. Obstet Gynaecol Res. 2015 Jun;41(6):938–45. doi: 10.1111/jog.12649

165. Ali Yavuzcan, Alper Başbuğ, Merve Baştan, Mete Çağlar, İsmail Özdemir. The effect of adenomyosis on the outcomes of laparoscopic hysterectomy. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2016 Sep;17(3):150–4. doi: 10.5152/jtgga.2016.16073

166. Phongnarisorn C, Chinthakanan O. Transumbilical single-incision laparoscopic hysterectomy with conventional laparoscopic instruments in patients with symptomatic leiomyoma and/or adenomyosis. Arch Gynecol Obstet. 2011 Oct;284(4):893–900. doi: 10.1007/s00404-010-1770-0

167.Yavuzcan A, Cağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Kumru S. Evaluation of the outcomes of laparoscopic hysterectomy for normal and enlarged uterus (>280 g). Arch Gynecol Obstet. 2014 Apr;289(4):831–7. doi: 10.1007/s00404-013-3065-8

168. Kim TJ, Shin SJ, Kim TH. Multi-institution, Prospective, randomized trial to compare the success rates of single-port versus multiport laparoscopic hysterectomy for the treatment of uterine myoma or adenomyosis. Minim Invasive Gynecol. 2015 Jul-Aug;22(5):785–91. doi: 10.1016/j.jmig.2015.02.022

169. Gingold JA, Chichura A, Harnegie MP, Kho RM. Perioperative Interventions to Minimize Blood Loss at the Time of Hysterectomy for Uterine Leiomyomas: A Systematic Review and Meta-analysis. Minim Invasive Gynecol. 2019 Nov-Dec;26(7):1234–52.e1. doi: 10.1016/j.jmig. 2019.04.021

170. Xie W, Cao D, Yang J, Yu M, Shen K, Zhao L. Single-Port vs Multiport Laparoscopic Hysterectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Minim Invasive Gynecol. 2016 Nov-Dec;23(7):1049–56. doi: 10.1016/j.jmig.2016.08.826

171. Панкратов ВВ, Карпова ИО, Белоцерковцева ЛД. Патогенетическое обоснование лечения больных аденомиозом в репродуктивном периоде. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011;10(2):33–8.

172. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. Fertil Steril. 2014;101(2):472–87. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.025

173. Koch J, Rowan K, Rombauts L. Endometriosis and infertility – a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). Obstet Gynaecol. 2012;52(6):513–22. doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01480.x

174. Nishida M, Takano K, Arai Y. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. Fertil Steril. 2010;94(2):715–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.046

175. Ryo E, Takeshita S, Shiba M, Ayabe T. Radiofrequency ablation for cystic adenomyosis: a case report. Reprod Med. 2006;51:427–30.

176. Yang Z, Cao YD, Hu LN, Wang ZB. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis. Fertil Steril. 2009;91:2338–43.

177. Osada H, Silber S, Kakinuma T. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. Reprod Biomed Online. 2011 Jan;22(1):94–9. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.09.014

178. Макаренко ТА, Цхай ВБ. Опыт органосохраняющего хирургического лечения больных с тяжелыми формами аденомиоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2016:65(5);96–9. doi: org/10.17816/JOWD65596-99

179. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. Fertil Steril. 2014;101(2):472–87. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.025

180. Kristin A, Matthew F. Davies, Gerald J. Characteristics of patients undergoing hysterectomy for failed endometrial ablation. JSLS. 2013 Oct-Dec;17(4):503–7. doi: 10.4293/108680813X13693422520602

181. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні методи досліджень у гінекології. Здоровье женщины. 2018;3:16–22.

182. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследований. Москва: Медицина; 2018. 375 с.

183. Задорожна ТД, Татарчук ТФ. Морфологічні та імуногістохімічні дослідження при лейоміоме матки. Здоров'я жінки. 2014;2:37–40.

184. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100–3.

185. Гринчук СЯ. Тактика діагностики патології молочних залоз у жінок з генітальним ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(2):83–6.

186. Гринчук СЯ. Клінічні особливості різних форм аденоміозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(3):73–8.

187. Гринчук СЯ. Вплив різних форм та методів лікування аденоміозу на якість життя. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;35:78–84.

188. Гринчук СЯ. Найближчі і віддалені наслідки хірургічного лікування різних форм аденоміозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;36:75–80.

189. Salmanov AG, Hrynchuk SY, Berestovoy OA, Chernega TV, Rud VO. Vaginal cuff infection after hysterectomy in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(2):196–201.

190. Гринчук СЯ. Прогнозування патології молочних залоз у жінок з генітальнім ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг). Київ, 2018;31(2):173.

191. Гринчук СЯ. Вплив різних форм аденоміозу на клінічний перебіг захворювання. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання

акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ–Чернівці–Ужгород–Івано-Франківськ). Київ, 2018;31(3):149.

192. Гринчук СЯ. Хірургічне лікування різних форм аденоміозу: клінічні наслідки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). Київ, 2019;36:121.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гринчук СЯ. Тактика діагностики патології молочних залоз у жінок з генітальним ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(2):83–6.

2. Гринчук СЯ. Клінічні особливості різних форм аденоміозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2018;31(3):73–8.

3. Гринчук СЯ. Вплив різних форм та методів лікування аденоміозу на якість життя. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;35:78–84.

4. Гринчук СЯ. Найближчі і віддалені наслідки хірургічного лікування різних форм аденоміозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019;36:75–80.

5. Salmanov AG, Hrynchuk SY, Berestovoy OA, Chernega TV, Rud VO. Vaginal cuff infection after hysterectomy in Ukraine. Wiad Lek. 2021;74(2):196–201. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)*

6. Гринчук СЯ. Прогнозування патології молочних залоз у жінок з генітальнім ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг). Київ, 2018;31(2):173.

7. Гринчук СЯ. Вплив різних форм аденоміозу на клінічний перебіг захворювання. Збірник наукових праць співробітників НМАПО

імені П.Л.Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ–Чернівці–Ужгород–Івано-Франківськ). Київ, 2018;31(3):149.

8. Гринчук СЯ. Хірургічне лікування різних форм аденоміозу: клінічні наслідки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон). Київ, 2019;36:121.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (7 червня 2018 року, Київ–Дніпро–Запоріжжя–Кривий Ріг), тема «Прогнозування патології молочних залоз у жінок з генітальнім ендометріозом» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (30 жовтня 2018 року, Київ–Чернівці–Ужгород–Івано-Франківськ), тема «Вплив різних форм аденоміозу на клінічний перебіг захворювання» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (12 вересня 2019 року, Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон), тема «Хірургічне лікування різних форм аденоміозу: клінічні наслідки» (доповідь; тези).