

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Меліхова Тетяна Володимирівна

УДК 618.145-007.61-07-08 (043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

**УДОСКОНАЛЕННЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ДЛЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ АДЕНОМІОЗУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ
КРИТЕРІЇВ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ**

222 «Медицина»
22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Меліхова Т.В.

Науковий керівник: Лазуренко В.В., доктор медичних наук, професор

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Меліхова Т. В. Удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності лікування. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» 22 «Охорона здоров'я». - Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2023.

Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2023.

Дисертація присвячена удосконаленню ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначенню критеріїв ефективності його лікування.

У дослідження було залучено 129 пацієнок, які знаходилися на обстеженні та лікуванні в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», Харківський регіональний перинатальний центр, жіноча консультація, відділення оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями. До першої групи залучено 38 (29,6%) пацієнок з діагнозом аденоміоз I-II ступеня, у другій групі у 42 (32,1%) пацієнок діагностовано поєднання аденоміозу I-II ступеня з гіперпластичними процесами ендометрію (ГПЕ) та/або лейоміомою матки, до третьої групи долучили 39 (30,5%) жінок тільки з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки, до контрольної 4-ої групи залучено 10 жінок без патології ендометрію, які звернулися в жіночу консультацію з приводу первинного безпліддя.

Предметом дослідження були клінічні прояви, гормональні та імунологічні показники, морфологічні зміни біоптатів ендометрію та підлеглого міометрію, імуногістохімічні показники судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), маркера ендотеліальних клітин CD-34, внутрішньоклітинного білкового фактора Bcl-2, білка проліферації Ki-67 у біоптатах та показник судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) венозної крові, еластографія зсувної хвилі у хворих на аденоміоз та у пацієнок з гіперплазією ендометрію та/або лейоміомою матки.

У пацієнок із поєднанням аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки достовірно частіше ніж у 1-ій та 3-ій групах в анамнезі діагностували запальні захворювання матки та її придатків (61,9% проти 36,8 та 30,8%, відповідно, $p < 0,05$). Маткові кровотечі достовірно частіше турбували жінок 2-ої та 3-ої групи, порівняно з хворими на аденоміоз (52,6% проти 76,2 та 74,4%, відповідно, $p < 0,05$). Надмірна маса тіла або ожиріння за класифікацією ІМТ найбільше була виявлена у жінок 3-ої групи - 24 (61,5%) обстежених, серед яких переважали хворі з III ступенем ожиріння (29,2%).

У всіх жінок при обстеженні було відзначено достовірне підвищення рівня ФСГ, але тільки у жінок з аденоміозом було відмічено достовірне зниження рівня ЛГ ($6,9 \pm 0,9$ мМО/мл, $p < 0,05$). У жінок з гіперпластичними процесами ендометрію та або/лейоміомою матки відбуваються достовірні зміни функціонального стану яєчників, а саме – зниження естрадіолу ($0,41 \pm 0,01$ пг/мл, $P_{3-4} = 0,007$) та підвищення рівня прогестерону ($3,70 \pm 0,01$ нмоль/л, $p < 0,001$). При дослідженні пролактину та тестостерону ($11,9 \pm 1,5$ нг/мл та $1,1 \pm 0,1$ нмоль/л) відзначалося достовірне їх підвищення тільки у групі аденоміозу. Поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки призводить до збільшення показників судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) майже у 6 разів - $488,31 \pm 101,52$ пг/мл проти $75,3 \pm 18,75$ пг/мл у контрольній групі. Також було відзначено достовірне підвищення (у 5 разів) показників у групі аденоміозу: $433,42 \pm 98,24$ пг/мл ($P < 0,001$).

У ході проведеного аналізу результатів гістологічного дослідження відібраного матеріалу, отриманого на першому етапі оперативного лікування, виявлено, що у пацієнок першої групи аденоміоз був підтверджений тільки в 12-ти (31,6%) випадках (з 38 передбачуваних), у той час як у пацієнок другої групи гіперпластичні процеси ендометрію (поліпи, залозиста гіперплазія) і ендоцервіксу (поліпи) – у 34-х (80,6%) випадках (з 42-х передбачуваних).

В одному з випадків передбачуваний поліп цервікального каналу не був

підтверджений, що пояснювалося, імовірно, виявленими при мікроскопічному дослідженні вибухаючими в просвіт наботовими кістами, що симулюють поліп. У спостереженні з лейоміомою матки без супутніх проліферативних процесів слизових оболонок матки остання, як і передбачуваний аденоміоз, гістологічним дослідженням була підтверджена.

При гістологічному дослідженні матеріалу, взятого для цього наукового дослідження на другому етапі операції у пацієток першої групи, аденоміоз був підтверджений у 27 (71,1%) випадках, що більш ніж удвічі більше порівняно з результатами першого етапу дослідження, що, швидше за все, пояснюється більш глибоким узяттям біологічного матеріалу, а саме прицільним забором підлягаючого міометрію. Однак, проліферативні процеси ендометрію і міометрію цим дослідженням підтверджені у пацієток другої групи лише в 15 (35,7%) випадках (з 42 передбачуваних), що менше кількості випадків їх діагностики при рутинному дослідженні на 80,6%. Цей факт можна пояснити попереднім узяттям біологічного матеріалу (насамперед ендометрію) під час першого етапу гістологічного дослідження.

Таким чином, для поліпшення ефективності діагностики аденоміозу, а також для проведення диференціальної діагностики названого вище захворювання з патологічними змінами ендометрію у вигляді гіперплазії і поліпів ендометрію, необхідно використовувати гістероскопію з прицільною біопсією міометрію.

Методика ультразвукової еластографії зсувної хвилі - малоінвазивний та доступний метод якісної передопераційної діагностики, необхідної для того, щоб уникнути гістеректомії та уточнити діагноз без хірургічного втручання, яку рекомендується використовувати в практичній діяльності з метою підвищення точності діагностики аденоміозу, а можливість оцінювання жорсткості тканин гіперпластичних процесів матки дозволить оцінювати ефективність передопераційної підготовки та оптимізувати тактику ведення пацієток.

При виконанні еластографії зсувної хвилі виявлені достовірні відмінності за кольором забарвлення міометрію між пацієнтками першої, третьої і контрольної груп ($p < 0,001$).

Незмінений міометрій у групі контролю характеризувався достовірно меншими значеннями модуля Юнга - 25,2 (17,9-34,3 кПа), водночас у групі аденоміозу середнє значення E_{mean} досягало 57,7 (15,6-133,9 кПа), було максимально високим і достовірно відрізнялося від показників групи контролю. Показники пацієток другої групи, у яких аденоміоз I-II ступеня поєднувався з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки - 70,98 (19,7-281,3 кПа) також були достовірно вище за значення групи контролю і 3-ї групи.

На підставі отриманих даних, що свідчать про підвищення експресії білка проліферації Ki-67 і інтенсифікацію процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм при аденоміозі та за умов поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки, можна стверджувати, що маркери, котрі вивчалися, можуть використовуватися як діагностичні у виявленні аденоміозу, у тому числі асоційованого з гіперпластичними процесами ендометрію.

Суттєве підвищення показника судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) в групах з ізольованим аденоміозом перевищував контрольні значення у 5 разів, а в групі поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки – у 6 разів, що свідчить про можливе використання цього маркеру для діагностики аденоміозу.

Отримані результати свідчать про поліпшення показників якості життя після неускладненого хірургічного втручання з подальшою гормональною терапією у всіх жінок ґрунтуючись на відповідях опитувальника SF-36 та розробленого нами опитувальника. Проте достовірні зміни ($p < 0,05$) відбулися стосовно показників фізичної активності, життєздатності і психологічного здоров'я. У першій групі показник життєздатності покращився у 2,34 раза, пацієтки другої групи відзначили поліпшення показника психологічного

здоров'я в 1,65 раз, а у хворих 3-ї групи з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки після хірургічного втручання відмічено найбільше зростання показника фізичної активності – у 1,73 раз.

Ми вважали за потрібне розроблення шкали, яка б урахувала показники загального здоров'я, менструальної функції, статевого життя та працездатності, за якими можна визначити якість життя пацієнток саме з аденоміозом. Розроблений опитувальник містить основні розділи - загальне здоров'я, менструальна функція та статеве життя, які визначаються за відповідями на 6 питань кожне.

Отримані результати свідчать про суттєве покращення якості життя пацієнток, залучених у дослідження. Зокрема, за всіма показниками було відзначено перехід з категорії низького рівня якості життя (16-24 бали) до середнього (8-15,5 бала) та майже високого рівня якості життя.

Пацієнтки відзначили легкість у заповненні опитувальника, конкретні питання, які турбують їх найбільш за все. Тому вважаємо, що розроблений опитувальник допоможе лікарям в оцінюванні динаміки якості життя пацієнток та корекції лікувальної тактики.

Таким чином, *наукова новизна* полягає у тому, що дисертанткою досліджено особливості гормонально-імунологічних порушень у жінок з аденоміозом та виявлено збільшення показника судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) у 5 разів ($438,21 \pm 86,17$ пг/мл), порівняно з групою контролю, що свідчить про можливе використання VEGF сироватки крові як маркера для ранньої діагностики аденоміозу.

Розширено наукові поняття про ефективність ультразвукової соноеластографії, оскільки виявлені відмінності за кольором картування міометрію пацієнток досліджуваних груп, де збільшення (Me) E_{mean} (54,7 кПа) було вище показників контрольної групи (24,7 кПа), а медіана E_{max} становила 75,9 кПа (від 19,9 до 112,8 кПа) достовірно відрізнялися від показників незміненого міометрію, що відіграє важливу роль у ранній діагностиці аденоміозу і/або гіперпластичних процесів ендометрію.

Визначено морфометричні та імуногістохімічні зміни при аденоміозі з урахуванням показників експресії CD34 та Vcl-2, а також маркера проліферації Ki-67 (в ядрах епітеліальних клітин вогнищ аденоміозу $12,2 \pm 0,03$ та в клітинах цитогенної стромы $1,9 \pm 0,02$) та експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) (у базальному шарі ендометрію $6,65 \pm 0,01$ і в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу $21,47 \pm 0,05$), що підтверджує інтенсифікацію процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм та ці показники можуть використовуватись як діагностичні у післяопераційній діагностиці аденоміозу.

Доведено, що з метою поліпшення ефективності діагностики аденоміозу доцільно проводити гістероскопію та прицільну біопсію ендометрію з підлеглим міометрієм, а також для проведення диференціальної діагностики цього захворювання з патологічними змінами ендометрію у вигляді гіперпластичних процесів, які часто супроводжують внутрішній ендометріоз.

Вивчено вихідний рівень якості життя у хворих з аденоміозом, що був суттєво знижений порівняно з групою контролю, та встановлено його достовірне підвищення у всіх жінок незалежно від методу оперативного лікування, зокрема поліпшення таких показників якості життя, як фізична активність, життєздатність і психологічне здоров'я, та розроблено оригінальний опитувальник для визначення якості життя пацієнток з аденоміозом.

На основі отриманих даних розроблено алгоритм ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності його лікування.

Значення отриманих результатів для *практичного використання в охороні здоров'я* у тому, що застосування соноеластографії дозволяє оптимізувати діагностичний алгоритм аденоміозу та рекомендується до використання в практичній діяльності.

Підвищена експресія білка проліферації Ki-67 і інтенсифікація процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм при

аденоміозі та за умов поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки, можуть використовуватися як діагностичні у виявленні аденоміозу, у тому числі асоційованого з гіперпластичними процесами ендометрію.

Встановлене підвищення показника судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) у сироватці крові саме в групах з ізольованим аденоміозом та аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки, свідчить про можливе використання цього маркера ранньої неінвазивної діагностики аденоміозу.

Розроблений особисто дисертанткою опитувальник щодо якості життя пацієнок з аденоміозом допоможе лікарям в оцінюванні динаміки основних показників пацієнок та корекції лікувальної тактики.

Розроблений на основі отриманих даних алгоритм ведення пацієнок з аденоміозом допоможе в його ранній діагностиці для прогнозування розвитку та визначення критеріїв ефективності лікування.

Ключові слова: аденоміоз, гіперпластичні процеси ендометрію, гістологічне дослідження, еластографія, імуногістохімічне дослідження, якість життя.

ABSTRACT

Mielikhova T. V. Improvement of early diagnosis for predicting the development of adenomyosis and determining the criteria of treatment effectiveness. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 “Medicine”, 22 “Health care”. – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The dissertation is devoted to the improvement of early diagnosis to predict the development of adenomyosis and to determine the criteria for the effectiveness of its treatment.

The study involved 129 patients who were examined and treated at the Municipal Non-Profit Institution of Kharkiv Regional Council “Regional Clinical Hospital”, Kharkiv Regional Perinatal Center, women's welfare center, department of operative gynecology with minimally invasive technologies. The first group included 38 (29.6%) patients diagnosed with grade I-II adenomyosis, in the second group 42 (32.1%) patients were diagnosed with a combination of grade I-II adenomyosis and hyperplastic endometrial processes (HEP) and/or leiomyoma of the uterus, the third group included 39 (30.5%) women only with endometrial hyperplastic processes and/or uterine leiomyoma, the fourth control group included 10 women without endometrial disorders, who required medical attention for primary infertility.

The subject of the study was clinical manifestations, hormonal and immunological indicators, morphological changes of biopsies of the endometrium and underlying myometrium, immunohistochemical indicators of vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelial cell marker CD-34, intracellular protein factor Bcl-2, proliferation protein Ki-67 in biopsies and vascular endothelial growth factor (VEGF) in venous blood, shear wave elastography in patients with adenomyosis and in patients with endometrial hyperplasia and/or uterine leiomyoma.

In patients with a combination of adenomyosis with hyperplastic processes of the endometrium and/or uterine leiomyoma, the history of inflammatory diseases of the uterus and its appendages was diagnosed significantly more often than in the 1st and 3rd groups (61.9% versus 36.8 and 30.8%, respectively, $p < 0.05$). Uterine bleeding significantly more often was observed in women of the 2nd and 3rd groups, compared to patients with adenomyosis (52.6% versus 76.2 and 74.4%, respectively, $p < 0.05$). Excess body weight or obesity according to BMI classification was most

often detected in women of the 3rd group, namely 24 (61.5%) of the examined individuals, among whom prevailed 3rd degree of obesity (29.2%).

A significant increase in the level of FSH was noted in all women during the examination, but a significant decrease in the level of LH was noted only in women with adenomyosis (6.9 ± 0.9 mIU/ml, $p < 0.05$). In women with hyperplastic processes of the endometrium and or/leiomyoma of the uterus, there were significant changes in the functional state of the ovaries, namely, a decrease in estradiol (0.41 ± 0.01 pg/ml, $P_{3-4} = 0.007$) and an increase in the level of progesterone (3.70 ± 0.01 nmol/l, $p < 0.001$). Prolactin and testosterone (11.9 ± 1.5 ng/ml and 1.1 ± 0.1 nmol/l) were significantly increased only in the adenomyosis group. The combination of adenomyosis with hyperplastic processes of the endometrium and/or uterine leiomyoma resulted in an increase in vascular endothelial growth factor (VEGF) indicators almost 6-fold, namely 488.31 ± 101.52 pg/ml versus 75.3 ± 18.75 pg/ml in the control group. A significant increase (5-fold) of indicators in the adenomyosis group was also noted: 433.42 ± 98.24 pg/ml ($P < 0.001$).

The assessment of histological examination findings in the selected material obtained at the first stage of surgical treatment allowed to confirm adenomyosis in the patients of the first group in only 12 (31.6%) cases (out of 38 expected), while among patients of the second group, hyperplastic processes of the endometrium (polyps, glandular hyperplasia) and endocervix (polyps) were confirmed in 34 (80.6%) cases (out of 42 expected).

In one of the cases, the suspected polyp of the cervical canal was not confirmed, which was probably explained by the nabot cysts simulating a polyp, which were discovered during the microscopic examination. In an observation with a uterine leiomyoma without concomitant proliferative processes of the mucous membranes of the uterus, the latter, as well as the presumed adenomyosis, was confirmed by histological examination.

During the histological examination of the material taken for this scientific study at the second stage of surgery in the patients of the first group, adenomyosis was confirmed in 27 (71.1%) cases, which was more than twice as much as

compared to the results of the first stage of the study, which, most likely, is explained by a deeper capture of biological material, namely targeted sampling of the underlying myometrium. However, the proliferative processes of the endometrium and myometrium were confirmed by this study in patients of the second group in only 15 (35.7%) cases (out of 42 expected), which is 80.6% less than the number of cases diagnosed during routine examination. This fact can be explained by the preliminary collection of biological material (primarily the endometrium) during the first stage of histological examination.

Thus, to improve the effectiveness of adenomyosis diagnosis, as well as to carry out differential diagnosis of the above-mentioned disease with abnormal changes of the endometrium in the form of endometrial hyperplasia and polyps, it is necessary to use hysteroscopy with targeted biopsy of the myometrium.

Shear wave ultrasound elastography technique is a minimally invasive and affordable method of high-quality preoperative diagnosis, necessary to avoid hysterectomy and clarify the diagnosis without surgical intervention, which is recommended to be used in practice in order to increase the accuracy of diagnosis of adenomyosis, and the possibility of assessing the stiffness of tissues of hyperplastic uterine processes will allow evaluate the effectiveness of preoperative preparation and optimize patient management tactics.

When performing shear wave elastography, significant differences in the color of the myometrium were found between patients of the first, third and control groups ($p < 0.001$).

Unchanged myometrium in the control group was characterized by significantly lower Young's modulus values – 25.2 (17.9-34.3 kPa), while in the adenomyosis group the average E_{mean} value reached 57.7 (15.6-133.9 kPa), was the maximum high and significantly differed from the indicators of the control group. Indicators of patients of the second group, in whom grade I-II adenomyosis was combined with hyperplastic processes of the endometrium and/or leiomyoma of the uterus was 70.98 (19.7-281.3 kPa), were also significantly higher than the values of the control group and the 3rd group.

On the basis of the obtained data, which indicate an increase in the expression of the proliferation protein Ki-67 and an intensification of the neovascularization process in endometrial biopsies with underlying myometrium in adenomyosis and in a combination of adenomyosis with hyperplastic processes of the endometrium and/or uterine leiomyoma, it can be stated that the markers under the study can be used as diagnostic ones in the detection of adenomyosis, including those associated with hyperplastic processes of the endometrium.

A significant increase in the value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in groups with isolated adenomyosis exceeded control values by 5 times, and in the group of adenomyosis combined with hyperplastic processes of the endometrium and/or uterine leiomyoma by 6 times, which indicates the possible use of this marker for diagnosis adenomyosis

The obtained results indicate an improvement in quality of life indicators after uncomplicated surgical intervention followed by hormonal therapy in all women based on the answers to the SF-36 questionnaire and the questionnaire developed by us. However, significant changes ($p < 0.05$) occurred in relation to indicators of physical activity, vitality and psychological health. In the first group, the vitality indicator improved by 2.34 times, the patients of the second group noted an improvement in the psychological health indicator by 1.65 times, and the patients of the 3rd group with hyperplastic processes of the endometrium and/or leiomyoma of the uterus after surgery showed the greatest growth physical activity index – 1.73 times.

We considered it necessary to develop a scale that would take into account indicators of general health, menstrual function, sexual life and work capacity, which can be used to determine the quality of life of patients with adenomyosis. The developed questionnaire contains the main sections – general health, menstrual function and sexual life, which are determined by answers to 6 questions each.

The obtained results indicate a significant improvement in the quality of life of the patients involved in the study. In particular, according to all indicators, a

transition from the category of low level of quality of life (16-24 points) to average (8-15.5 points) and almost high level of quality of life was noted.

Patients noted the ease of filling out the questionnaire, the specific questions that bothered them most of all. Therefore, we believe that the developed questionnaire will help doctors in assessing the time course of the quality of life of patients and correcting treatment tactics.

Thus, the *scientific novelty* lies in the fact that the doctoral student investigated the peculiarities of hormonal and immunological disorders in women with adenomyosis and revealed a 5-fold increase in the vascular endothelial growth factor (VEGF) index (438.21 ± 86.17 pg/ml), compared with a control group, indicating the possible use of serum VEGF as a marker for early diagnosis of adenomyosis.

Scientific concepts about the effectiveness of ultrasound sonoelastography were expanded, as differences were found in the color of the myometrium mapping of patients of the studied groups, where the increase (Me) E_{mean} (54.7 kPa) was higher than the indicators of the control group (24.7 kPa), and the median E_{max} was 75.9 kPa (from 19.9 to 112.8 kPa) and were significantly different from the parameters of unchanged myometrium, which plays an important role in the early diagnosis of adenomyosis and/or hyperplastic processes of the endometrium.

Morphometric and immunohistochemical changes in adenomyosis were determined, taking into account the expression indicators of CD34 and Bcl-2, as well as the proliferation marker Ki-67 (in the nuclei of epithelial cells of foci of adenomyosis 12.2 ± 0.03 and in the cells of the cytogenic stroma 1.9 ± 0.02) and the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) (6.65 ± 0.01 in the basal layer of the endometrium and 21.47 ± 0.05 in the membranes of glandular epitheliocytes of adenomyosis cells), which confirms the intensification of the neovascularization process in endometrial biopsies with underlying myometrium and these indicators can be used as diagnostic ones in the postoperative diagnosis of adenomyosis.

It has been proven that in order to improve the effectiveness of the diagnosis of adenomyosis, it is advisable to perform a hysteroscopy and targeted biopsy of the endometrium with the underlying myometrium, as well as to perform a differential diagnosis of this disease with abnormal changes of the endometrium in the form of hyperplastic processes, which often accompany internal endometriosis.

The initial level of quality of life in patients with adenomyosis was studied, which was significantly reduced compared to the control group, and its significant increase was established in all women regardless of the method of surgical treatment, in particular, improvement of such indicators of quality of life as physical activity, vitality and psychological health, and an original questionnaire was developed to determine the quality of life of patients with adenomyosis.

Based on the obtained data, an early diagnosis algorithm was developed to predict the development of adenomyosis and determine the criteria for the effectiveness of its treatment.

The value of the obtained results for *practical use in health care* is that the use of sonoelastography allows optimizing the diagnostic algorithm of adenomyosis and is recommended for use in practice.

Increased expression of the Ki-67 proliferation protein and intensification of the neovascularization process in endometrial biopsies with underlying myometrium in adenomyosis and in conditions of combination of adenomyosis with hyperplastic processes of the endometrium and/or leiomyoma of the uterus can be used as a diagnostic tool in the detection of adenomyosis, including those associated with hyperplastic processes of the endometrium.

The established increase in the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum specifically in groups with isolated adenomyosis and adenomyosis in combination with endometrial hyperplastic processes and/or uterine leiomyoma indicates the possible use of this marker for early non-invasive diagnosis of adenomyosis.

The questionnaire about the quality of life of patients with adenomyosis, personally developed by the doctoral student, will help doctors in evaluating the time course of the main indicators of patients and correcting treatment tactics.

The algorithm for managing patients with adenomyosis, developed on the basis of the obtained data, will help in its early diagnosis to predict the development and determine the criteria for the effectiveness of treatment.

Key words: adenomyosis, hyperplastic processes of the endometrium, histological examination, elastography, immunohistochemical examination, quality of life.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Мелихова ТВ. Значение гистероскопии в диагностике аденомиоза. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 2(42): 96-100 (*Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку статті до друку*).
2. Меліхова ТВ. Порівняльна характеристика патоморфологічних змін строми ендометрія і перехідної зони матки при аденоміозі та проліферативних процесах ендометрія. Одеський медичний журнал. 2018;6(170):27-30 (*Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку*).
3. Лазуренко ВВ, Меліхова ТВ. Роль ультразвукової еластографії зсувної хвилі в діагностиці аденоміоза та/або гіперпластичних процесів ендометрія. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5(6): 129-35. (*Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку*).

4. Меліхова ТВ, Грищенко ОВ, Лазуренко ВВ, Сафонов РА, Алексеева ОС. Оптимізація діагностичних досліджень у пацієток з аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрію. Репродуктивна ендокринологія. 2020; 58:34-9. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Мелихова ТВ. Иммунологические маркеры диагностики и прогнозирования развития генитального эндометриоза ассоциированного с бесплодием. Медицина третьего тысячелетия: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 16–17 січня 2017 р. / Міністерство охорони здоров'я України, Харківський національний медичний університет. – Харків, 2017. – С. 222–223. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*
6. Меліхова Т. В. Удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності лікування / Т. В. Меліхова // Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine: Conference Proceedings, Lublin, April 28–29, 2017. - Lublin, 2017. - С. 185-187. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку).*
7. Мелихова Т. В. Ранняя диагностика аденомиоза на основании иммунологического статуса пациенток / Т. В. Мелихова, Ю. И. Кастирнова, И. Д. Кудин // Медицина XXI століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 23 листопада 2017 р. / Харківська медична академія післядипломної освіти. - Харків,

2017. - С. 64-65. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку).*
8. Мелихова Т. В. Современный подход к усовершенствованию ранней диагностики аденомиоза / Т. В. Мелихова // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 22–24 січня 2018 р. / ХНМУ. – Харків, 2018. – С. 177–178. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовка тез до друку).*
 9. Мелихова Т. В. Патоморфологические особенности структуры переходной зоны стенки матки при аденомиозе/ Т. В. Мелихова // Пріоритетні напрямки перинатальної медицини: збірник тез І заочної науково-практичної конференції, м. Харків, 12 квіт. 2018 р. – Харків: ХНМУ, 2018. – С. 62–65. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*
 10. Mielikhova T. Comparative characteristic of pathomorphological changes in the junctional zone of the uterus in adenomyosis and proliferative processes of the endometrium / T. Mielikhova // ISIC-2018: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 23–25 May, 2018]: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2018. – P. 194–195. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*
 11. Меліхова Т. В. Значення прицільної біопсії міометрію для ранньої діагностики аденоміозу / Т. В. Меліхова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 29–31 січня 2019 р. / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2019. – С. 272–273. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку).*

12. Роль гістероскопічного оперативного втручання в діагностиці аденоміозу / Т. В. Меліхова, О. А. Лященко, О. Б. Овчаренко, Р. А. Сафонов // Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя : міжнародна науково-практична конференція, Львів, 22–23 березня 2019 р : Збірник тез наукових робіт. – Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2019. – С. 59–62. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку).*
13. Mielikhova T. Early diagnosis of adenomiosis using immunochemical markers / T. Mielikhova, I. Posochova, D. Sosonny // Abstract Book of International Scientific Interdisciplinary Congress, Kharkiv, 18–20th September 2019, Kharkiv, KhNMU. – Kharkiv, 2019. – P. 185. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*
14. Меліхова Т.В. Імуногістохімічні маркери діагностики аденоміозу / Т. В. Меліхова // Науково-практична конференція студентів, молодих вчених та лікарів «КНІАСМ'19» м.Харків, 30-31 травня 2019 р., - Харків, 2019. – С. 89-90. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*
15. Визначення імуногістохімічних показників, як маркерів прогресування аденоміозу/ Т. В. Меліхова, О. А. Лященко, О. Б. Овчаренко, Д.В. Стрюков // Міжнародна науково-практична конференція «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини» м.Дніпро, 2020 р. – Дніпро, 2020. – С. 34–35. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*
16. Меліхова Т.В. Оптимізація методів діагностики у пацієнток з аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрію / Т. В. Меліхова // Науково-практична конференція студентів, молодих вчених та лікарів «КНІАСМ'21» м.Харків, 12-14 травня 2021 р., - Харків, 2021. – С.

(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку).

Видання, які додатково відображають наукові результати дисертації

17. Патент на корисну модель № 140912 від 10.03.2020. Спосіб діагностики аденоміозу. Автори: Т. В. Меліхова, В. В. Лазуренко. *(Здобувачкою проведено патентний пошук, розроблено методичку, проведено набір матеріалу та подано до реєстрації патент).*
18. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 108868 від 21.10.2021. «Опитувальник для оцінки якості життя пацієнок з аденоміозом». Автори: В. В. Лазуренко, Т. В. Меліхова. *(Дисертанткою розроблено опитувальник та підготовлено до реєстрації науковий твір).*
19. Лазуренко ВВ, Меліхова ТВ, Плітень ОМ. Використання імуногістохімічних маркерів у діагностиці аденоміозу. East European Science Journal. 2019;7(47):33-7 *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*
20. Lazurenko VV, Mielikhova TV. Dynamics of the quality of life in patients with adenomyosis and/or hyperplastic endometrial processes. Norwegian journal of development of the international science. 2020;50(1):11-14. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	24
Розділ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО АДЕНОМІОЗ (огляд літератури).....	31
1.1 Етіопатогенетичні аспекти аденоміозу.....	31
1.2 Можливості і перспективи ранньої діагностики та лікування аденоміоза.....	43
1.3 Роль імуногістохімічних досліджень в діагностиці аденоміозу.....	51
1.4 Якість життя пацієнток з аденоміозом.....	55
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	60
2.1 Клінічна характеристика пацієнток.....	60
2.2 Методи дослідження.....	70
2.3 Методи лікування.....	76
2.4 Статистична обробка.....	80
Розділ 3 РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК.....	82
3.1 Результати гормонального та імунологічного дослідження.....	82
3.2 Результати гістологічного дослідження.....	85
Розділ 4 РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ЕЛАСТОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ АДЕНОМІОЗУ.....	90
Розділ 5 МОРФОЛОГІЧНЕ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗРАЗКІВ ТКАНИНИ ЕНДОМЕТРІЮ З ПІДЛЯГАЮЧИМ МІОМЕТРІЄМ.....	98

5.1	Результати дослідження фрагментів ендометрію з підлягаючим міометрієм у жінок з аденоміозом I–II ступеня.....	98
5.2	Результати дослідження фрагментів ендометрію з підлягаючим міометрієм в жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперплазією ендометрію.....	107
5.3	Результати дослідження фрагментів ендометрію з підлягаючим міометрієм у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію.....	115
5.5.	Результати дослідження фрагментів ендометрію з підлягаючим міометрієм у жінок контрольної групи.....	117
Розділ 6	ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК	122
6.1	Оцінювання якості життя пацієнток за шкалою SF-36....	122
6.2	Оцінювання якості життя пацієнток за розробленим опитувальником.....	129
Розділ 7	ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК НА ТЛІ ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ.....	133
	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	140
	ВИСНОВКИ.....	158
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	161
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	163
	ДОДАТКИ.....	190

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ВМС	– внутрішньоматкова система
ГМК	– гладеньком'язові клітини
ГПЕ	– гіперпластичні процеси ендометрію
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕФР	– епідермальний фактор росту
ЖЗ	– життєздатність
ЗЗ	– загальне здоров'я
ІГХ	– імуногістохімія
ІМТ	– індекс маси тіла
ІПФР-1	– інсуліноподібний фактор росту-1
КДК	– кольорове доплерівське картування
КОК	– комбіновані оральні контрацептиви
ЛГ	– лютеїнізуючий гормон
ЛНГ-ВМС	– внутрішньоматкова система з левоноргестрелом
МКАТ	– моноклональні антитіла
ММР	– матриксна металопротеїназа
МРТ	– магнітнорезонансна томографія
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні препарати
НР	– невротичні розлади
ПЗ	– психічне здоров'я
ПЛГ	– перифокальна лейоміоматозна гіперплазія
ПП	– пероральні прогестини
ПС	– психічний статус
РЕ	– роль емоційних проблем (в обмеженні життєдіяльності)
РФ	– роль фізичних проблем (в обмеженні життєдіяльності)
РЕФР	– регулятор епідермального фактору росту

РНК	– рибонуклеїнова кислота
СА	– соціальна активність
СЕФР	– судинно-ендотеліальний фактор росту
ТВЕ	– трансвагінальна ехографія
ТФР	– трансформуючий фактор росту
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФА	– фізична активність
ФР	– фактор росту
ФС	– фізичний статус
ФСГ	– фоллікулостимулюючий гормон
ЯЖ	– якість життя
Bcl-2	– B-cell lymphoma-2 family proteins
CD-34	– cluster of differentiation-34
COX-2	– cyclooxygenase-2
DAB	– diaminobenzidine
ECLIA	– electrochemiluminescence immunoassay analyzer
ESHRE	– European Society of Human Reproduction and Embryology
HRQoL	– Health Related Quality of Life
JZ	– junction zone
Ki-67	– Marker of Proliferation Ki-67
LSAB	– labelled streptavidin biotin
MOS SF	– Medical Outcomes Study – Short Form
PAS	– periodic acid Schiff
SD	– standard deviation
SMA	– Smooth Muscle Actin
SOGC	– Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
TNF	– tumor necrosis factor
UFS-QOL	– Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire

ВСТУП

Актуальність теми. У структурі гінекологічної патології серед захворювань жіночих статевих органів ендометріоз посідає 3-є місце. У загальній популяції жінок частота захворювання коливається від 6,2% до 50%, при безплідді – від 40% до 50% та навіть до 80%, при хронічних тазових болях від 33% до 74%, при дисменореї – у 40-60% випадків [5]. За даними різних авторів, частота виникнення ендометріозу у період менархе близько 10%; у пацієнток репродуктивного віку – 12-50%; у період перименопаузи – 17,5%; у 2-4% жінок постменопаузального віку [9, 10].

Основну частину всіх локалізацій ендометріозу становить генітальний (92-94%). Найчастішою локалізацією генітального ендометріозу є матка, ураження якої має назву аденоміоз (внутрішній ендометріоз). Він становить понад 70-90% серед усіх випадків ураження генітальним ендометріозом. Тимчасом як зовнішній ендометріоз діагностується у значно меншій кількості хворих [14, 15]. Головною гістологічною особливістю ендометріозу є гетеротопічні осередки, які являють собою зсув елементів ендометрію у підлеглу тканину міометрію, де в нормі він не спостерігається [4].

Нині аденоміоз посідає перше місце серед патології жіночої репродуктивної системи разом з лейоміомою і запальними захворюваннями. Згідно з даними різних авторів, поширеність аденоміозу варіює від 10-15% до 60-70% залежно від кількості обстежених жінок і використаних методів діагностики [16].

Складність діагностики аденоміозу пов'язана з великою різноманітністю клінічних проявів хвороби, обумовлених поєднанням аденоміозу з іншою патологією ендо- та міометрію. З моменту появи перших клінічних симптомів захворювання правильний діагноз аденоміозу встановлюється лише у 4,6% хворих протягом 1-5 років, а доопераційна діагностика залишається низькою і становить від 2,6 % випадків [1]. На сьогодні особливої актуальності набуває використання вискоєфективних методів інструментальної діагностики для

встановлення форми й ступеня тяжкості аденоміозу, особливо на початкових стадіях розвитку хвороби.

Генітальний ендометріоз і, зокрема, аденоміоз діагностують у 20-48% жінок з безпліддям [41]. Поширеність аденоміозу серед жінок із синдромом хронічного тазового болю досягає 70% [18]. Також необхідно відзначити онкологічний потенціал цієї патології, оскільки зареєстровані декілька випадків злоякісної трансформації аденоміозу в аденокарциному ендометрію [19]. Після паліативного видалення патологічного осередку, захворювання рецидивує в 30-50%, тому аденоміоз цілком закономірно порівнюють з пухлинним процесом [28]. Згадані випадки аденоміозу складно піддаються консервативній терапії та суттєво ускладнюють хірургічне лікування, тому раннє виявлення хвороби важливе для клінічної практики.

Збільшення матки, порушення менструального циклу, зокрема дисменорея, менорагія, аномальна маткова кровотеча й болі в ділянці малого тазу вважаються типовими клінічними ознаками аденоміозу, проте ці симптоми збігаються з гістологічним діагнозом усього в 45 % випадків [32]. Якісна передопераційна діагностика потрібна для того, щоб уникнути гістеректомії й уточнити діагноз без хірургічного втручання. Підґрунтям для відповідної діагностичної візуалізації є чітке розуміння взаємозв'язку між результатами зображень і характерних структурних патоморфологічних змін, а також діагностична точність цих результатів.

Майже всі гінекологічні захворювання значно впливають на якість життя, психологічне благополуччя й міжособистісні відносини жінок [33]. Прояви захворювання поступово погіршують здатність жінки виконувати деякі повсякденні справи та призводять до відчуття погіршення стану здоров'я і загального самопочуття [22]. Вплив цих симптомів вивчено лише частково, і необхідні подальші клінічні дослідження, щоб повністю зрозуміти ступінь цього стану.

Усе вище перелічене обумовлює актуальність теми дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дисертаційна робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи. «Оптимізація діагностики та лікування при захворюваннях репродуктивної системи жінок» (номер державної реєстрації 0118U000931) кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Мета роботи: удосконалити ранню діагностику для прогнозування розвитку аденоміозу та визначити критерії ефективності його лікування.

Завдання дослідження:

1. Дослідити особливості гормонально-імунологічних порушень у жінок з аденоміозом.
2. Визначити діагностичне значення соноеластографії при аденоміозі.
3. Вивчити морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрію у жінок з аденоміозом.
4. Розробити опитувальник для вивчення якості життя пацієнток з аденоміозом до та після лікування.
5. Оцінити вплив лікування на клініко-інструментальні показники у хворих на аденоміоз та встановити критерії ефективності його лікування.
6. На основі отриманих даних розробити алгоритм ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності його лікування.

Об'єкт дослідження: аденоміоз, гіперпластичні процеси ендометрію.

Предмет дослідження: клінічні прояви, гормональні та імунологічні показники, морфологічні зміни біоптатів ендометрію та підлеглого міометрію, імуногістохімічні показники судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), маркера ендотеліальних клітин CD-34, внутрішньоклітинного білкового фактору Bcl-2, білка проліферації Ki-67 у біоптатах та показники судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) у венозній крові, еластографія зсувної хвилі у хворих на аденоміоз та гіперплазію ендометрію.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імунологічні, імунохімічні, ультразвукові, морфологічні, імуногістохімічні, статистична обробка результатів.

Наукова новизна. Досліджено особливості гормонально-імунологічних порушень у жінок з аденоміозом та виявлено збільшення показника судинно-ендотеліального фактору роста (VEGF) у 5 разів ($438,21 \pm 86,17$ пг/мл), порівняно з групою контролю, що свідчить про можливе використання VEGF сироватки крові як маркера для ранньої діагностики аденоміозу.

Розширено наукові поняття про ефективність ультразвукової соноеластографії, оскільки виявлені відмінності за кольором картування міометрію пацієток досліджуваних груп, де збільшення (Me) E_{mean} (54,7 кПа) було вище показників контрольної групи (24,7 кПа), а медіана E_{max} становила 75,9 кПа (від 19,9 до 112,8 кПа) достовірно відрізнялися від показників незміненого міометрію, що відіграє важливу роль у ранній діагностиці аденоміозу і/або гіперпластичних процесів ендометрію.

Визначено морфометричні та імуногістохімічні зміни при аденоміозі з урахуванням показників експресії CD34 та Vcl-2, а також маркера проліферації Ki-67 (в ядрах епітеліальних клітин вогнищ аденоміозу $12,2 \pm 0,03$ та в клітинах цитогенної стромы $1,9 \pm 0,02$) та експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) (у базальному шарі ендометрію $6,65 \pm 0,01$ і в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу $21,47 \pm 0,05$), що підтверджує інтенсифікацію процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм та ці показники можуть використовуватись як діагностичні у післяопераційній діагностиці аденоміозу.

Доведено, що з метою поліпшення ефективності діагностики аденоміозу доцільно проводити гістероскопію та прицільну біопсію ендометрію з підлеглим міометрієм, а також для проведення диференціальної діагностики цього захворювання з патологічними змінами ендометрію у вигляді гіперпластичних процесів, які часто супроводжують внутрішній ендометріоз.

Вивчено вихідний рівень якості життя у хворих з аденоміозом, що був суттєво знижений порівняно з групою контролю, та встановлено його достовірне підвищення у всіх жінок незалежно від методу оперативного лікування, зокрема поліпшення таких показників якості життя, як фізична активність, життєздатність і психологічне здоров'я, та розроблено оригінальний опитувальник для визначення якості життя пацієнок з аденоміозом.

На основі отриманих даних розроблено алгоритм ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності його лікування.

Практичне значення отриманих результатів

Застосування соноеластографії дозволяє оптимізувати діагностичний алгоритм аденоміозу та рекомендувати до використання в практичній діяльності.

Підвищена експресія білка проліферації Ki-67 і інтенсифікація процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм при аденоміозі та за умов поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію, можуть використовуватися як діагностичні у виявленні аденоміозу, зокрема асоційованого з гіперпластичними процесами ендометрію.

Встановлене підвищення показника судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) у крові пацієнок з ізольованим аденоміозом та аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію свідчить про можливе використання цього маркера як ранньої неінвазивної діагностики аденоміозу.

Розроблений особисто дисертанткою опитувальник щодо якості життя пацієнок з аденоміозом допоможе лікарям в оцінюванні динаміки осовних показників пацієнок та корекції лікувальної тактики.

Розроблений на основі отриманих даних алгоритм ведення пацієнток з аденоміозом допоможе в його ранній діагностиці для прогнозування розвитку та визначення критеріїв ефективності лікування.

Отримані результати впроваджені в роботу КНП «Міський пологовий будинок №1» Харківської міської ради, КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», відділення оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями ХРПЦ, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини імені академіка В.І. Грищенка», ТОВ «САНА-МЕД» центр репродукції людини «Клініка професора Феськова О.М.». Теоретичні положення і практичні рекомендації використовують у навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету. Дисертантка особисто проаналізувала літературу з проблеми аденоміозу, власноруч відібрала матеріал для дослідження в ході проведення оперативних втручань в ролі асистента. Спільно з науковим керівником визначено основні теоретичні та практичні напрямки роботи, сформульовано мету й завдання, здійснено формування клінічних груп, підготовлено публікації до друку. Дисертантом самостійно проведено первинну обробку результатів дослідження, статистичний аналіз, оформлено всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження запропонованих методик в практику спеціалізованих відділень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення наукового дослідження доповідалися на засіданнях кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету (м. Харків, 2018; 2019; 2020; 2021); представлені в матеріалах Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України (2018 р.). Матеріали дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на таких наукових форумах: «Медицина третього тисячоліття» міжвузівська конференція молодих вчених та студентів (Харків, 16–17 січня 2017 р.); Innovative technology in medicine: experience of Poland and

Ukraine : Conference Proceedings (м. Люблін, Польща, 28–29 квітня 2017 р.); «Медицина третього тисячоліття» міжвузівська конференція молодих вчених та студентів (м. Харків, 22–24 січня 2018 р.); ISIC-2018: International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists (м. Харків, 23–25 травня 2018 р.); Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя: міжнародна науково-практична конференція (м. Львів, 22–23 березня 2019 р.); Міжнародна науково-практична конференція «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (м. Дніпро, 2020 р.); Науково-практична конференція студентів, молодих вчених та лікарів «КНІАСМ'19» (м. Харків, 12-14 травня 2021 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 20 наукових робіт, з них - 1 в базі Scopus, 3 – у фахових виданнях, 2 – в іноземних виданнях, 12 тез в матеріалах міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференцій, 1 деклараційний патент України на корисну модель, 1 авторське свідоцтво.

Обсяг і структура дисертації. Рукопис дисертації викладено на 203 сторінках машинописного тексту, з них 147 сторінок основного тексту. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, п'яти розділів власних досліджень, розділу обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 242 найменування (з них 86 – кирилицею, 156 – латиницею), додатків. Роботу проілюстровано 28 рисунками, 28 таблицями.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО АДЕНОМІОЗ

(огляд літератури)

1.1. Етіопатогенетичні аспекти аденоміозу

Чеський лікар і патолог Carl von Rokitansky у 1860 році вперше описав аденоміому як центральне ядро ендометріальних залоз і стромы, оточене гладком'язовими клітинами. Він назвав це «*cystosarcoma adenoids uterinum*» з неопластичною природою. Дивно, але Knapp, спеціаліст з історії медицини, у 1999 р. стверджував, що першим, хто описав подібний стан (пізніше названий адено- або ендометріозом), був Daniel Schrön з Німеччини у 1690 році в роботі «*Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Uteri*». Крім того, деякі патологічні описи, зроблені між 17 і 18 сторіччями схожі на сучасну класифікацію ендометріозу або аденоміоз. Knapp змагався за першість в описі патології у своєму листі редакторові журналу «*Fertility and Sterility*». На жаль, його прохання залишилося без відповіді через раптову смерть автора впродовж декількох місяців після публікації [91,99].

Назва аденоміома була придумана в кінці 19 століття. У 1896 році Cullen і Von Recklinghausen описали цей стан, а потім Pick and Rolly в 1897 р. Крім того, Cullen представив першу в історії класифікацію аденоміоми, а її патогенетична природа була відображена Meyer в 1903 році. Він підкреслював що це варіант «епітеліальної інвазії запальної інфільтруючої тканини», яка вражає 2 види епітелію: дистопічний та ортотопічний (ембріональний і зрілий). Походження дистопічного характеру також підтримувався Orloff, який описав його в 1895 році як «залозисті простори під серозною оболонкою матки, що покривають міому», і зосередився на розвитку з «ембріональних клітин». До 1920-х років аденоміоз і ендометріоз вважали аналогами. У 1925 році Frankl назвав інвазію слизової тканини у міометрії «аденоміоз матки», виокремлюючи у такий спосіб аденоміоз серед аденоміом [91].

Нарешті, у 1972 році Bird запропонував сучасне пояснення аденоміозу. Він описав, що аденоміоз - це незлоякісна інвазія ендометрію в міометрій, яка призводить до макроскопічних змін розмірів матки [99].

У структурі гінекологічної захворюваності аденоміоз посідає одне з провідних місць і зустрічається у 12-50 % жінок репродуктивного віку. У структурі гінекологічних захворювань частка аденоміозу серед усіх інших локалізацій становить від 70 % до 90 % [31,86]. За даними як вітчизняних, так і іноземних авторів, аденоміоз є частою причиною дисменореї, менометрорагії, безпліддя, хронічного тазового болю різної інтенсивності, що часто спричиняють психосоматичні і вегетативні порушення [30,41]. Упродовж останніх років відзначається значний ріст частоти цього захворювання, причому частіше він діагностується вже на пізніх стадіях (III - IV стадія), що є серйозною небезпекою для здоров'я пацієнток, у тому числі і репродуктивного [58]. Це пов'язано з відсутністю чітких неінвазивних критеріїв початкових ступенів аденоміозу. Етіологія цього захворювання і його патогенез залишаються дискутабельними.

Вважають, що причини розвитку аденоміозу відображені в таких двох теоріях: перша припускає наявність інвагінації глибокої порції ендометрію між зв'язками гладком'язових клітин міометрію або упродовж інтраміометральних лімфатичних судин [67]; згідно з іншою теорією, причиною аденоміозу слід вважати розвиток метапластичного процесу, який ініціюється ектопічним розташуванням ендометріальної тканини в зоні міометрію за рахунок продукції її *de novo* [70]. Багато авторів підтримують спільну думку, що для уточнення патогенезу цього захворювання потрібне проведення комплексних морфометричних досліджень [105].

На думку Struble J., попри те, що механізм розвитку аденоміозу знаходиться у стадії вивчення, а може й завдяки цьому, існують як мінімум 4 теорії його патогенезу [209].

1. Теорія прямого вторгнення ендометрію в міометрій.

2. Формування аденоміозу із залишків ембріональних мультипотентних мюллерових проток.

3. Аденоміоз – результат інвагінації базального шару ендометрію уподовж внутрішньоматкової лімфатичної системи.

4. Структурні елементи аденоміозу походять зі стовбурових клітин кісткового мозку.

Benadiano G., Brosens I (2015) вважають першу теорію патогенезу аденоміозу найбільш загальноприйнятою [98]. Точний механізм проникнення ендометрію в міометрій поки що не відомий. Але представляється очевидним, що чинниками, які сприяють агресії, можуть бути вагітність і операції на матці [171, 173]. Ще одним чинником, який сприяє проникненню елементів ендометрію в міометрій, може стати те, що при аденоміозі відбувається зміна імунологічної активності в зоні їх зіткнення [148, 119].

Уточнення його форми і темпів прогресу захворювання на початковому етапі пов'язане зі значними труднощами. Останніми роками вивчення ранньої неінвазивної діагностики аденоміозу визначається високою частотою цього захворювання, його асоціацією з безпліддям [1,11], а також порушенням якості життя жінки [22,64].

Серед причин безпліддя аденоміоз посідає друге місце після трубного чинника і досягає 20 %. Патогенез безпліддя не цілком зрозумілий. Деякі автори вважають, що воно обумовлене гіперперистальтикою або дискоординацією перистальтики матки, що призводить до порушення транспорту сперми [30,41]. У 96 % випадків жінки так і не реалізують репродуктивну функцію, незважаючи на лікування [87,143].

Ця патологія частіше зустрічається в репродуктивному віці, середній вік хворих на аденоміоз становить близько 30 років. Деякі автори вказують на пізній репродуктивний вік - 40-50 років [94,161].

У дослідженнях останніх років велика увага приділена вивченню процесів проліферації, апоптозу, експресії чинників росту, активності металопротеїнази і їх інгібіторів [69,114]. Аденоміоз виникає у жінок, які

багато народжували. Вагітність призводить до порушення епітеліально - стромальної взаємодії в зоні ендометріально-міометріального стику, що сприяє інвазії базального шару ендометрію в прилеглий міометрій [119,155].

У поясненні виникнення аденоміозу, на думку багатьох авторів, основну роль відіграє гормональна й імунологічна теорії [34, 47, 101,241].

У 1908 р. Т. Cullen першим описав класичні симптоми внутрішнього ендометріозу, такі як маткова кровотеча, дисменорея і зміна розмірів матки (збільшення розмірів до менструації і зменшення - після її закінчення).

У вітчизняній літературі пропонується клінічна класифікація дифузного аденоміозу [3], згідно з якою виокремлюють 4 стадії поширення. Вона розглядає дифузне ураження міометрію залежно від глибини інвазії ендометріальної тканини.

I стадія - патологічний процес обмежений підслизовою оболонкою тіла матки.

II стадія - патологічний процес переходить на м'язовий шар матки.

III стадія - поширення патологічного процесу на всю товщу м'язової оболонки до її серозного покриву.

IV стадія - залучення до патологічного процесу, окрім матки, парієтальної очеревини малого тазу і сусідніх органів.

Багатофакторність патогенезу ендометріозу є головною причиною відсутності єдиного уявлення про нього [15, 95]. Аналіз літературних даних, що стосуються проблем етіопатогенезу, клініки й діагностики аденоміозу, свідчить про активне вивчення чинників патогенезу, вдосконалення способів діагностики цього захворювання [186,235]. Доведено, що нейроендокринні порушення з формуванням абсолютної або відносної гіперестрогенії особливо на тлі зміненої рецепторної функції ендометрію створюють сприятливий фон для виникнення цієї патології [93]. Активно просуваються наукові дослідження, які підтверджують і удосконалюють імунологічну теорію походження аденоміозу. Добре відомі дані аналізу випадків сімейного ендометріозу, які показали, що схильність до захворювання передається за

домінантним типом по жіночій лінії [104,111, 115]. Цю саму закономірність простежили у своїх дослідженнях Curtis KM et al [118]. Вони встановили, що наявність ендометріозу серед близьких родичок по материнській лінії підвищує ризик його розвитку в 7 разів.

Мета морфометричних і імуногістохімічних досліджень - виявлення особливостей «перехідної зони». Висувається положення про те, що гіперплазія цієї зони є раннім предиктором розвитку аденоміозу.

За даними більшості авторів, найбільш перспективним напрямом у вивченні етіології і патогенезу аденоміозу визнано дослідження молекулярно-біологічних особливостей еутопічного й ектопічного ендометрію [66, 220, 242].

Kunz G. та Leyendecker G. (2015), аналізуючи ефект гіперплазії міометрію при аденоміозі, стверджують, що виявлені при електронній мікроскопії зміни тільки гладких міоцитів не можуть пояснити увесь патогенетичний комплекс при аденоміозі [164]. Проте Koike N. et al. (2013) припустили, що однією із причин розвитку аденоміозу вбачається відсутність базальної мембрани або наявність можливих дефектів мембрани між ендометрієм і міометрієм, що дозволяє ендометрію вrostати в міометрій. Ендометріальні залози проникають в зону міометрію і формують ектопічні інтраміометріальні залози, що призводить до гіпертрофії і гіперплазії сусіднього міометрію [158].

На особливу увагу заслуговує положення, висунуте G. Benagiano, I. Brosens (2014) про два можливі варіанти патології матки з урахуванням характеристики її епітеліальних, стромальних і гладком'язових клітин :

1) домінування стромальних і епітеліальних клітин з розвитком ендометріозу;

2) переважання гладком'язових клітин з розвитком аденоміозу. При цьому в обох випадках важлива роль відводиться «перехідній зоні», а в основі патофізіологічних процесів, що розвиваються, лежить порушення функції і молекулярно аберантні перетворення ендометрію. Описані зміни індукуються

порушенням імунологічного статусу, інвазією, зниженням апоптозу, зміною експресії специфічних генів і протеїнів, і збільшенням продукції цитокінів [99].

Досить часто у клінічній практиці зустрічається поєднання аденоміозу із гіперпластичними процесами ендометрію. У структурі гінекологічної патології гіперпластичні процеси ендометрію (ГПЕ) зустрічаються з частотою 15-40% [1, 9]. За даними обіговості, частота ГПЕ варіює залежно від її форми і віку жінки від 10 до 30%. Найчастіше гіперпластичні процеси ендометрію виявляють у віці 45-55 років. На думку деяких авторів, ця патологія зустрічається у 50% пацієток, що знаходяться в пізньому репродуктивному і перименопаузальному періоді [49]. Водночас постійний розвиток нових технологій у медицині дозволяє переглянути відомі постулати діагностики й лікування різних захворювань.

Ураховуючи різноманіття даних про методи обстеження і лікування пацієток з гіперпластичними процесами в ендометрії, виникає клінічна необхідність в розробленні алгоритмів тактики ведення пацієток відповідно до віку і патолого-морфологічної картини.

Згідно із загальноновизнаною точкою зору, провідне значення в генезі гіперпластичних процесів в ендометрії відводиться дії підвищених концентрацій естрогену [46, 82]. Формування гіперпластичних процесів ендометрію в пізньому репродуктивному і перехідному віці відбувається в умовах стійкої гіперестрогенії на тлі зниженої продукції прогестерону [154]. Для повноцінної проліферації і клітинного метаболізму потрібна дія певних концентрацій як естрадіолу, так і прогестерону. Порушення балансу в «системі» естрогени-прогестерон спричиняє гальмування процесів структурної підготовки клітин ендометрію до дії гестагенів.

Серед дисгормональних станів, що обумовлюють розвиток гіперпластичних процесів, виокремлюють також порушення фізіологічної секреції тиреоїдних гормонів, що є модулятором дії естрогену на клітинному рівні. Дисбаланс цих гормонів може сприяти прогресу порушень гісто- і

органогенезу гормональнозалежних структур і формуванню гіперпластичних процесів ендометрію [158].

У генезі ГПЕ певна роль відводиться гепато-біліарній патології, яка може стимулювати хронічну гіперестрогенію як наслідок уповільненої утилізації естрогену в печінці [173].

Деякі автори пов'язують розвиток гіперпластичних процесів ендометрію з дисфункцією кори надниркових залоз, оскільки андрогени надниркових залоз здатні впливати на гормонально-чутливі тканини як шляхом периферичної конверсії в естрон, так і при прямому контакті з відповідними рецепторами [171].

Більшість авторів вказують на високу питому вагу (до 85 %) поєднання міоми матки й аденоміозу, що часто виникає на тлі гіперпластичних процесів ендометрію [7]. У цьому плані поєднання міоми з аденоміозом є не лише медичною проблемою, але й має велике соціальне значення, оскільки впливає на загальний стан здоров'я пацієнток, спричиняючи зниження працездатності, безпліддя, депресії і погіршення якості життя хворих. У зв'язку з цим для поліпшення репродуктивної функції жіночого організму й стану їх здоров'я потрібен комплексний підхід до вдосконалення організації, підвищення якості й ефективності медичної допомоги, профілактики захворюваності на міому матки у поєднанні з аденоміозом з урахуванням медико-соціальних чинників ризику [33,64].

Найбільш визнаною теорією генезу гіперпластичних процесів в ендометрії є гормональна. Дійсно, ендометрій – найбільш чутлива гормонально-залежна структура репродуктивної системи. Тому дія на нього підвищених концентрацій естрогену не може не приводити до формування гіперплазій слизової оболонки тіла матки [32, 82].

Головними причинами гіперестрогенії є персистенція або атрезія фолікулів; стромальна гіперплазія й пухлини клітин яєчникової тканини; гіперплазія кори надниркових залоз; порушення гонадотропної функції гіпофіза; некоректне застосування естрогенів; зміна в метаболізмі гормонів

(ожиріння, цироз печінки, гіпотиреоз). Таким чином, формування гіперпластичних процесів в ендометрії може бути обумовлене порушенням овуляції будь-якої етіології, що спричиняє розвиток абсолютної або відносної гіперестрогенії на тлі відсутності або недостатнього антиестрогенного впливу прогестерону [110,118].

Важлива роль у розвитку гіперестрогенії належить порушенням жирового обміну: у жировій тканині відбувається позагонадний синтез естрогенних гормонів шляхом ароматизації андрогенів (андростендіон). Накопичення естрогенів у жировій тканині, призводить до збільшення «естрогенного пулу» в організмі і таким шляхом може стимулювати розвиток гіперпластичних процесів в ендометрії [25,84].

Нині встановлено, що істотним чинником ризику розвитку гіперпластичних процесів в ендометрії є наявність у жінки метаболічних порушень. Зусиллями дослідників різних спеціальностей сформульована концепція метаболічного синдрому, згідно з якою ожиріння переважно андроїдного типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, а також активація згортаючої системи крові є ланками єдиного ланцюга обмінних розладів [85].

Гінекологічними проявами метаболічного синдрому є різноманітні порушення менструального циклу (найчастіше - ановуляція), синдром полікістозних яєчників, вірилізація різного ступеня й гіперпластичні процеси в гормонозалежних органах і тканинах. Головна причина порушень у репродуктивній системі при метаболічному синдромі пов'язана з особливостями дії інсуліну на яєчники. Інсулін є синергістом лютеїнізуючого гормону й тому стимулює стероїдпродукуючу активність клітин і гормонпродукуючої стромы. Підвищення внаслідок гіперінсулінемії внутрішньофолікулярного вмісту андрогенів гальмує фолікулогенез, пригнічує овуляцію і функцію жовтого тіла. Результатом ановуляції є розвиток гіперпластичних процесів ендометрію [32].

Таким чином, можна виокремити такі механізми гіперестрогенії: ановуляція в репродуктивному періоді і пременопаузі, що призводить в умовах недостатнього впливу прогестерону до абсолютної або відносної гіперестрогенії; гіперплазія тканини яєчників; ожиріння і обумовлений ним підвищений вміст естрогену, причому їх синтез має постійний характер і не контролюється гонадотропними гормонами гіпофіза.

Ендометрій є найчутливішою тканиною-мішенню статевих гормонів, у тому числі завдяки наявності в ньому рецепторів до специфічних факторів росту (ФР).

В експериментальних і клінічних дослідженнях останніх років встановлено, що фактори росту як основний переносник мітогенного сигналу, здатні стимулювати або інгібувати поділ і диференціювання різних клітин ендометрію, забезпечуючи його циклічні перетворення відповідно до фаз циклу. Серед найбільш активних і експериментально вивчених ауто- і паракринних регуляторів можна виокремити епідермальний (ЕФР) і трансформуючий (ТФР) фактори росту, гомологічні за первинною структурою і взаємодіючі із загальним рецептором [76].

Естроген (естрадіол) є медіатором ФР і чинить стимулюючий вплив на їх синтез. Встановлено, що епідермальний чинник росту, зв'язуючись із специфічними рецепторами, обумовлює синтез ДНК і мітотичну активність ендометріальних клітин, тобто їх проліферацію [224]. Регулятор епідермального фактора росту (РЕФР) розглядається як один з перспективних тканинних маркерів проліферативної активності в широкому спектрі різних за гістогенезом пухлин. Інсуліноподібний фактор роста-1 (ІПФР-1) і трансформуючий фактор росту, виявлені в ендометрії, беруть участь у процесах росту клітин і їх диференціювання. Також виявлений чинник росту, що має ангіогенну активність, - судинно-ендотеліальний фактор росту (СЕФР), який сприяє утворенню судин, тобто стимулює неоангіогенез в ендометрії. СЕФР продукується клітинами, що знаходяться поруч з ендотеліальними клітинами [151].

Запальні захворювання внутрішніх статевих органів відіграють істотну роль у формуванні гіперпластичних процесів в ендометрії. Тривалі морфологічні і функціональні зміни в слизовій оболонці тіла матки при хронічному ендометриті обумовлюють можливість патологічної аферентації в структурі центральної нервової системи, що регулюють діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Ці порушення призводять до розвитку вторинної гіпофункції яєчників, формування ановуляції і пов'язаної з нею гіперестрогенії і, отже, гіперпластичних процесів в ендометрії. Також існує теорія, яка дозволяє розглядати інфекційний чинник як момент формування гіперпластичних процесів ендометрію в постменопаузі, згідно з якою кожен атрофічний орган схильний до впливу неспецифічних подразників, оскільки є тканиною зі з або відсутньою функцією. При запальному процесі з тривалим перебігом розвивається фіброз стромі і гіалінізація волокон, через блокаду вивідних проток у залозах епітелію утворюються кістозні розширення. При цьому інфекційний агент може сприяти формуванню як осередковій проліферації, так і дифузній гіперплазії епітелію й стромі, на підставі чого поліпи ендометрію можна розглядати як результат продуктивного запалення в слизовій оболонці матки[83, 159].

На ранніх стадіях розвитку патологічного процесу вузлову форму аденоміозу, за даними додаткових методів обстеження (УЗД), досить складно віддиференціювати від лейоматозного вузла, саме тому розглянемо патогенез розвитку та особливості структури міометрію при лейоміомі матки.

Міома матки є доброякісною пухлиною жіночої репродуктивної системи, що найчастіше зустрічається. Її частота коливається від 20% до 50%. У класичному уявленні міома матки - доброякісна пухлина, що складається з м'язових і з'єднувальнотканинних елементів. Макроскопічно лейоміома представлена чітко відмежованим вузлом щільної консистенції, капсула якого утворена елементами навколишніх тканин. Мікроскопічно лейоміома складається з пухлинних м'язових клітин веретеноподібної форми,

які збираються в пучки, що йдуть в різних напрямках. Клітини пухлини відрізняються від клітин незміненого міометрію великими розмірами й щільнішим ядром; у цитоплазмі зустрічаються міофібрили [2,11, 65].

Нині завдяки досягненням клінічної генетики і молекулярної біології значно розширилися уявлення про складні й різноманітні аспекти етіології і патогенезу лейоміоми матки. Проведені цитогенетичні дослідження при множинній міомі матки переконливо демонструють наявність різнопланових хромосомних порушень у різних міоматозних вузлах. Це свідчить на користь самостійного розвитку кожного окремого міоматозного вузла [72].

Деякі автори вважають, що міома матки – моноклональний гормоночутливий проліферат, що складається з фенотипово змінених гладком'язових клітин міометрію. Моноклональна характеристика міоми матки дозволила спростувати теорію про те, що міома матки розвивається внаслідок системних гормональних змін, позначивши це утворення як локальну патологію міометрію [89].

Існують дві теорії походження клітини-попередника міоми матки: одна має на увазі появу дефекту клітини під час онтогенетичного розвитку матки внаслідок тривалого нестабільного періоду ембріональних гладком'язових клітин, друга припускає можливість ушкодження клітини в зрілій матці. Той факт, що, згідно з патологоанатомічними дослідженнями, поширеність міоми матки досягає 85%, дозволяє вважати другу теорію походження клітини попередника більш очевидною [126].

Незважаючи на певні розбіжності в трактуванні гістогенезу міоми матки, загально визнано, що причинами розвитку й прогресування захворювання вважають:

- порушення метаболізму естрогенових гормонів, переважно естрадіолової фракції (при цьому сумарна кількість естрогенів залишається тією самою);
- порушення трофіки і іннервації міометрію;

- посилення гонадотропної функції гіпофіза (збільшення секреції ФСГ у два рази на 10-й день менструального циклу, ЛГ - у період овуляції), що, своєю чергою, підтверджується успішним застосуванням агоністів гонадоліберину;
- зміна кровообігу в гіпоталамо-гіпофізарній системі;
- порушення функції інших органів і систем - збільшення секреції гормонів щитоподібною залозою, порушення обміну холестерину й посилення стероїдогенезу, порушення вуглеводного обміну, гіперкальціємія, порушення лужного резерву, збільшення в кровотоку біологічно-активних речовин (ацетилхолін, гістамін), що сприяє порушенню трофічної функції нервових клітин.

Окремі автори характеризують міому матки як пухлиноподібний проліферат неепітеліального походження і вважають, що її пато- і морфогенез слід розглядати з позицій репаративної регенерації, а не пухлинного процесу. При цьому відзначається, що міоми матки мають украй низьку мітотичну активність, рідкість патологічних мітозів, переважання профаз або приблизно однакове співвідношення мітозів на стадії профазы й метафазы, чим значно відрізняються від лейоміосаркоми матки. Зміна росту міоми матки в умовах зниженого вмісту статевих гормонів у крові відбувається через механізм, не залежний від апоптозу, тим самим фундаментально відрізняючись від істинних гормонально-залежних пухлин [139].

З одного боку, встановлено, що рівень естрогенних рецепторів у міоматозних вузлах не змінюється упродовж менструального циклу, з іншого боку, відомо, що прогестеронові рецептори транспортують РНК, збільшують рівень білка в міомі матки, порівняно з навколишнім міометрієм, у такий спосіб будучи найбільш значущим чинником, що підвищує ендорганну чутливість до естрадіолу. У міоматозних вузлах єдині естрогенні рецептори підвищені в 2 рази, а прогестеронові - у 3-10 разів порівняно з навколишнім міометрієм, і, отже, обидві групи жіночих статевих гормонів

можуть відіграти істотну роль у рості міоми матки. Відомо також, що прогестерон викликає мітотичну активність в міомі матки [148].

Таким чином, дані, отримані із застосуванням цитогенетичних методик і методів молекулярної біології, дозволили визнати гіперпластичний процес в міометрії, що закінчується розвитком лейоматозних вузлів «неспецифічним», а чинники патогенезу і росту міоми матки різноманітними, що відрізняються від таких при аденоміозі.

Існує безліч робіт, присвячених вивченню етіопатогенезу, а також пошуку нових методів лікування цього захворювання [147, 177, 194, 212].

За даними багатьох авторів [171, 203], виникнення ектопічних вогнищ ендометрію пов'язане з інвазією в міометрій, за іншими даними, ектопічні вогнища розвиваються із залишків мюллерових проток, треті вказують на первинні порушення в імунній і ендокринній системах [19]. Проте встановити точну причину виникнення аденоміозу так і не вдалося. Нині проводяться численні дослідження з вивчення етіології і здійснюється пошук нових методів лікування цього захворювання [5.16, 26, 106].

1.2. Можливості і перспективи ранньої діагностики та лікування аденоміозу

Серед методів клінічної і інструментальної діагностики аденоміозу широко використовується гістероскопія, але метод є інвазивним, багато в чому суб'єктивним, і розкид його чутливості, за даними різних авторів, становить від 32,9 % до 91,4 %, у зв'язку з низькою інформативністю при ранніх стадіях захворювання [121, 133].

Специфічні лабораторні ознаки у цього захворювання також відсутні.

З інструментальних методів діагностики аденоміозу пріоритетною є трансвагінальна ехографія (ТВЕ), зважаючи на її доступність, неінвазивність і низьку вартість [13, 17,77]. Є дані про потовщення перехідної зони більше 8 мм без уточнення стадії поширення аденоміозу. Проте інформативність

ультразвукового дослідження для виявлення аденоміозу коливається, за даними різних авторів, від 20 до 86 %, що пов'язано з низькою чутливістю методу для аденоміозу I стадії [108, 222].

Останніми роками у зв'язку з широким впровадженням в медичну практику доплерометрії із застосуванням кольорового доплерівського картування з'явилися поодинокі роботи, присвячені вивченню кровотоку у басейні маткових і яєчникових артерій при аденоміозі [3, 17, 238]. Слід зазначити спроби авторів зіставити результати сонографії з гістологічними дослідженнями операційного матеріалу, при цьому кількість таких досліджень дуже обмежена. Можна вважати, що комплексне дослідження параметрів, що характеризують кровотік у басейні маткових артерій, при зіставленні їх з морфометричними і імуногістохімічними параметрами «перехідної зони» матки дозволить не лише доповнити уявлення про патогенез аденоміоза, але і розробити більше інформативні ранні неінвазивні методи діагностики захворювання [221].

Основними сучасними методами неінвазивної діагностики аденоміоза є трансвагінальне УЗД, МРТ. Зазначені методи абсолютно безпечні, не мають протипоказань і дозволяють досліджувати усі шари стінки матки. Інформативність МРТ складає 42-64 % [54, 112].

МРТ діагностика аденоміоза заснована на виявленні товщини перехідної зони «міометрій-ендометрій» 8-12 мм, що відображає локальну гіперплазію міоцитів, що оточують ендометріальні гетеротипії. В той же час, коли аденоміоз не супроводжується вираженою локальною гладком'язовою гіперплазією, що можливо при ранніх стадіях аденоміоза, дані МРТ неінформативні [127,134]. Крім того, МРТ – дорогий метод з обмеженою доступністю, що утрудняє його застосування для ранньої діагностики захворювання, коли його симптоматика відсутня або слабовиражена.

Діагностична чутливість УЗД з аналізом ретроспективних даних і гістологічним підтвердженням захворювання, за даними різних авторів, коливається від 45 до 90 %, псевдонегативні результати відмічені в 8,5 %

спостережень, а псевдопозитивні - в 14 % [14,23, 90]. Не можна не враховувати ту обставину, що на результат УЗД при аденоміозі чималий вплив чинить суб'єктивна інтерпретація зображення, оскільки розміри гетеротипій дуже малі [19].

Виявлення ехонегативних (анехогенних) кістозних утворень, заповнених дрібнодисперсною рідиною, є єдиною достовірною ознакою аденоміозу, що має гістологічну відповідність у вигляді кістозних розширених ендометріальних залоз, заповнених кров'ю [56]. Проте відсоток виявлення цієї ознаки у край низький [29].

Вважається, що найбільш характерними ультразвуковими ознаками аденоміозу є збільшення передньо-заднього розміру матки за рахунок потовщення її стінок, поява в міометрії різної величини гіпер- і анехогенних круглястих утворень, що мають не завжди чіткі контури.

Нерівномірність товщини стінок матки, що виявляється при II-III стадіях аденоміозу, частіше спостерігається через збільшення задньої стінки [136]. При проведенні УЗД у динаміці менструального циклу відзначається, що з'являються ультразвукові ознаки ендометріозу за 3-5 днів до менструації і або зникають, або значно зменшуються до сьомого дня циклу [30,41].

Нині, на думку багатьох авторів [13], можна виокремити ехографічні ознаки аденоміозу, якими вважають :

- збільшення матки переважно за рахунок передньо-заднього розміру й асиметричне потовщення однієї зі стінок;
- зони підвищеної ехогенності круглої або овальної форми в міометрії, анехогенні ділянки або кістозні порожнини, що містять дрібнодисперсну суспензію;
- нечіткий контур порожнини матки (нерівномірність товщини базального шару ендометрію);
- зони підвищеної ехогенності в міометрії, що дають лінійні акустичні тіні;
- гіперехогенні лінійні структури на межі ендометрію і міометрію.

Чіткіша візуалізація спостерігається на більш пізніх стадіях, коли вже можна виявити ультразвукові критерії аденоміозу [125].

Допоміжну роль в діагностиці аденоміозу при проведенні УЗД можуть надати кольорове доплерівське картування (КДК) і доплерометрія, які базуються на реєстрації швидкостей руху крові [153]. При цьому значні зміни відбуваються в судинній системі матки і, зокрема, у мікроциркуляторному руслі.

Результати доплерографії показали, що у хворих на аденоміоз I стадії спостерігався низькорезистентний матковий кровообіг, що свідчить про підвищену васкуляризацію матки на початкових етапах розвитку захворювання. У той же час у пацієток з аденоміозом II-III стадії визначався високорезистентний кровообіг як в маткових артеріях, так і в судинах міометрію, який свідчить про погіршення кровотоку в судинному басейні матки [187].

Багатьма дослідниками доведена висока точність МРТ для діагностики аденоміозу щодо оцінювання сполучної зони, проте висока вартість обстеження обмежує використання методу для профілактичного огляду й ранньої діагностики захворювання [181]. Тому, незважаючи на значний успіх МРТ, ультразвукове дослідження залишається основним неінвазивним методом діагностики гінекологічної патології, зокрема аденоміозу.

Безліч нових технічних розробок з успіхом доповнюють інформацію, що отримується при ультразвуковому дослідженні. Зокрема, поєднання В-режиму з кольоровим і спектральним доплерівським, створення 3D і 4D зображень при мультипараметричному УЗД [189]. Проте висока частота діагностичних помилок (від 20 до 40%), залежність від досвіду оператора й апаратури, деталізації структури міометрію й параметрів УЗ-диференціювання аденоміозу, вимагає пошуку нових оптимальних методів діагностики.

Упродовж останніх років у клінічній практиці використовуються два види ультразвукової еластографії - компресійна еластографія та еластографія зсувної хвилі [20, 116], під час яких визначаються еластичні властивості (або

пружність) нормальних і патологічно змінених тканин організму. При компресійній еластографії використовується технологія поліпшення візуалізації неоднорідності тканин на основі оцінки локальної деформації досліджуваного органу при дозованій компресії або вібрації. Методика еластографії зсувної хвилі дозволяє визначати кількісні показники еластичності тканин за швидкістю повернення поперечних хвиль. Кількісними показниками пружності тканин є значення модуля Юнга, що обчислюється у кПа, швидкість зсувної хвилі, індекси еластичності. Також показники можуть вимірюватися у числовому форматі швидкості хвилі (м/с), яка виникає від ультразвукового імпульсу на досліджуваній об'єкт. Еластографія зсувної хвилі стає все більш популярною методикою діагностики патології різних органів і системних захворювань [130,175, 183].

Це дослідження підтверджується публікацією Tessarolo M., яке підкреслює неінвазивність еластографії, легкість її виконання і відсутність значного збільшення термінів обстеження [214]. На сьогодні існує багато досліджень, присвячених еластографії. Згідно з Stoelinga et al., цей метод здатен ідентифікувати чіткі відмінні характеристики міоми й аденоміозу, а діагнози на основі еластографії повністю узгоджуються з діагнозами МРТ [208]. Дослідження Frank ML і ін. передбачає, що максимальний коефіцієнт деформації дозволяє операторові для оцінки наявності міоми матки або аденоміою й допомагає розрізнити обидва основні висновки [130].

Відомо, що для аденоміозу характерні зміни структури міометрію, а саме ріст вогнищ аденоміозу всередині міжфасціальних шарів сполучної тканини, між пучками гіпертрофованої гладкої мускулатури клітини. Це супроводжується гіперемією міометрію, лімфостазом, набряком периваскулярної тканини міометрію і лейоміоматозом перифокальної гіперплазії міометрію навколо вогнищ аденоміозу [182]. Усі ці порушення в ультраструктурі тканини супроводжуються зміною жорсткості міометрію, які можна виявити за допомогою ультразвукової еластографії.

Zhang M, та співавтори стверджують, що передопераційна оцінка УЗД була правильною у 33,3% випадків, тоді як додавання опції еластографії покращило точність оцінки локалізації вогнищ зовнішнього ендометріозу до 87,9% ($p < 0,05$) [239]. Точність діагностики лише ультразвуку, без застосування еластографії, суттєво знизилася при передопераційній оцінці локалізації вогнищ зовнішнього ендометріозу у пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням.

Гістероскопія, будучи інвазивним методом, дозволяє детально розглянути внутрішню поверхню матки, вічка маткових труб, візуалізувати ендометриодні ходи, що відкриваються в порожнину матки і мають вигляд темно-червоних точкових отворів, дифузно або осередково розташованих на тлі блідо-рожевої слизової оболонки (симптом бджолиних сотів), зміна рельєфу стінки матки у вигляді складок, крипт, хребтів і осередкових вибухань [121, 123]. Загальноприйнята гістероскопічна класифікація аденоміозу за стадією поширення була прийнята в 1997 році [69].

I стадія - рельєф стінок не змінений, визначаються ендометриодні ходи у вигляді очок темно-синюшного кольору або відкритих та таких, що кровоточать. Стінки матки при вишкрібанні звичайної щільності;

II стадія - рельєф стінок матки (частіше за задню стінку) нерівний, має вигляд подовжніх або поперечних хребтів або разволокнених м'язових волокон, візуалізуються ендометриодні ходи. Стінки матки ригідні, порожнина погано розтяжима, стінки щільніші, ніж зазвичай;

III стадія - по внутрішній поверхні матки визначаються вибухання різної величини без чітких контурів. На їх поверхні іноді візуалізуються ендометриодні ходи. Поверхня стінки нерівна, відзначається ребристість, стінки щільні, при вишкрібанні чутний скрип.

Верифікація аденоміозу, особливо ранніх стадій, яка базується лише на гістероскопічній картині може бути помилковою. Для її констатації потрібне попереднє інструментальне видалення функціонального шару ендометрію. При вишкрібанні слизової оболонки тіла матки ушкоджується цілісність

судинної системи базального шару і, нерідко за ендометриоїдні гетеротипії беруться венули, що кровоточать. Крім того, гістероскопія не дозволяє визначити гістологічну стадію поширеності патологічного процесу, оскільки визначає лише розташовані поряд з порожниною матки шари ендометрію. При аденоміозі лапароскопічна діагностика можлива тільки у разі ураження усієї товщі матки із залученням серозної оболонки [60, 73].

Морфологічне дослідження є найдостовірнішим способом діагностики аденоміозу, оскільки характер патологічного процесу аналізується як на підставі його макроскопічної оцінки, так і при мікроскопічному дослідженні [100]. Макроскопічно при аденоміозі матка має нерівномірно щільну консистенцію, потовщені стінки, причому частіше задню. На розрізі тканини матки візуально визначаються як злегка вибухаючі, погано окреслені, без капсули острівці білястої тканини із спіралевидними закрученими волокнами, між якими знаходяться пучки м'язової тканини. Що ж до мікроскопічного дослідження, то матеріал для вивчення отримують, як правило, шляхом біопсії або ж після гістеректомії. Будучи інвазивним методом діагностики аденоміозу, хоч і відносно безпечним, пункційна біопсія міометрію дозволяє отримувати гістологічний матеріал, придатний для подальшого дослідження з метою діагностики аденоміозу [124,138].

На сьогодні, ті клінічні і інструментальні методи, які використовуються для діагностики аденоміозу є або інвазивними (біопсія, гістероскопія), або недостатньо інформативними для виявлення цієї патології на ранніх стадіях. Поза сумнівом, дисфункції «перехідної зони» беруть участь в розвитку аденоміозу, можливо, як ключовий компонент його етіопатогенезу. Вивчення «перехідної зони» з оцінкою її проліферативної активності, ангіогенною характеристикою в нормі і при різних мірах поширення аденоміозу, в ектопічному і еутопічному ендометрії відкриває перспективи поглиблення й розширення уявлень про патогенез аденоміозу. Проведення прямих клініко-морфологічних зіставлень дозволить удосконалювати ранню його діагностику [163].

Оскільки ендометріоз розглядається як хронічне захворювання, терапія має тривати до віку менопаузи або поки не настане вагітність, якщо вона бажана. Медикаментозна терапія застосовується у вигляді самостійного лікування, а також з метою профілактики рецидивів після оперативного лікування [74]. Універсального препарату від ендометріозу, на сьогодні не існує. На практиці використовується декілька груп препаратів для лікування ендометріозу.

Пероральні прогестини є першою ланкою терапії згідно з міжнародними рекомендаціями щодо ведення пацієток із ендометріозом. Відповідно до рекомендацій ESHRE та SOGC [167], як терапію першої ланки слід розглядати монотерапію одним із наступних прогестинів – медроксипрогестерону ацетат, ципротерону ацетат, норетистерону ацетат і дієногест. Єдиним гестагеном, ефективність якого при ендометріозі доведена у спеціальній програмі досліджень, є дієногест. Його щоденна доза у 2 мг протягом 65 тижнів забезпечила прогресуюче зменшення інтенсивності больових проявів захворювання, покращення якості життя пацієток та відсутність у них клінічної симптоматики ще впродовж 6 місяців після припинення лікування [83].

Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) може бути ефективною терапією ректовагінального ендометріозу, яка зменшує дисменорею та не пов'язаний із менструальним циклом тазовий біль, а також дисхезію та тяжку диспареунію [161].

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) широко застосовуються для лікування болю, пов'язаного з ендометріозом, а також болю у жінок із підозрами на це захворювання. Механізм дії цієї групи препаратів полягає у пригніченні оваріальної функції внаслідок порушення циклічної секреції фолікулостимулюючого та лутеїнізуючого гормонів, що супроводжується ановуляцією та децидуалізацією строми [74].

Нестероїдні протизапальні препарати незважаючи на широке застосування нестероїдних протизапальних препаратів як терапії першої

ланки при болях, спричинених ендометріозом, свідчення на користь їхнього використання при ендометріозі фактично відсутні [110].

Відповідно до рекомендацій SOGC [226], хірургічне лікування ендометріозу показано пацієнткам з тазовим болем: в яких виявляється тяжка інвазивна форма захворювання із залученням кишковика, сечового міхура, сечоводу або тазових нервів; які мають гостре захворювання придатків матки (перекрут кісти або розрив кісти яєчника); які мають протипоказання до медикаментозної терапії. Оптимальна тактика хірургічного лікування на сьогодні — це ендоскопічне втручання, за наявності інформованої згоди пацієнтки на можливе розширення об'єму операції в разі необхідності. Щодо питання вибору об'єму втручання упродовж останніх років вважається, що навіть при поширених формах ендометріозу в жінок, зацікавлених у відновленні генеративної функції, необхідно дотримуватися принципів реконструктивно-пластичної консервативної хірургії та вдаватися до радикальних операцій тільки у тих випадках, коли вичерпано всі інші можливості як хірургічного, так і медикаментозного лікування [35].

Під вторинною профілактикою слід розуміти заходи, спрямовані на припинення або уповільнення прогресування захворювання після постановки діагнозу [7]. Згідно з рекомендаціями ESHRE [26], жінкам, які були прооперовані з приводу ендометріозу, включаючи цистектомію (за наявності ендометріоми), лікарі повинні рекомендувати застосовувати в післяопераційний період гормональні препарати протягом 6–24 місяців, як один із засобів вторинної профілактики дисменореї, пов'язаної з ендометріозом [35].

1.3. Роль імуногістохімічних досліджень в діагностиці аденоміозу

Разом з морфологічними дослідженнями провідну роль у діагностиці аденоміозу відіграють імуногістохімічні методи, покликані дати характеристику цього захворювання на молекулярному рівні.

Морфологічне дослідження є найдостовірнішим методом діагностики аденоміозу, оскільки характер патологічного процесу аналізується як на підставі його макроскопічної оцінки, так і з урахуванням ретельного мікроскопічного дослідження [1]. Незважаючи на інвазивність діагностики біопсії захворювання, до неї відзначається ріст інтересу обумовленого необхідністю гістологічного підтвердження діагнозу, а також неможливістю за допомогою неінвазивних методів дослідження виявити достовірні ознаки наявності малої інвазії ендометриїдних вогнищ. У зв'язку з цим логічно виникає питання про функціональний статус ядер тканини ендометрію і гладком'язових клітин матки, що визначають проліферативні й інвазивні властивості тканин, у тому числі і в ділянці «перехідної зони», у здорових жінок і у пацієнток з розвинутим аденоміозом.

Акопян Р. А. (2017) виявив безпосередній топографічний зв'язок гладком'язових проліфератів у цитогенній стромі вогнищ аденоміозу з судинами мікроциркуляторного русла й високу частоту формування на основі перифокальних лейоміоматозних проліфератів мікроскопічно візуалізованих лейоміом (62,6%), що свідчить про те, що лейоміоматозна проліферація при аденоміозі повторює етапи морфогенезу лейоміоми матки, позначені в літературі :

1 стадія - утворення «активної» зони росту в міометрії. Зачаток міоматозного вузла може походити з трансформованих гладком'язових клітин міометрія, точніше, з перицитів - м'язової оболонки тонкостінної судини матки;

2 стадія - ріст вузла без ознак диференціювання (мікроскопічно визначуваний вузол);

3 стадія - ріст вузла з диференціюванням і дозріванням міоцитів (макроскопічно визначуваний вузол) [4].

Таким чином, існує потенційна можливість формування вузлів лейоміоми на основі вогнищ аденоміозу, що пояснює високу частоту поєднання цих захворювань (за даними різних авторів - до 85%).

Разом з морфологічними дослідженнями значущу роль у діагностиці аденоміозу відіграють імуногістохімічні методи, покликані дати характеристику цього захворювання на молекулярному рівні.

I. Brosens et al. (2016) вважають, що підвищення інвазивного потенціалу клітин ендометрію при аденоміозі пов'язане зі зниженням експресії трансмембранного білка Е-кадгерину. На цьому фоні відбувається порушення зв'язків між гладком'язовими клітинами (ГМК) міометрію, колагеновими й еластичними волокнами й клітинами, що оточують ці волокна [107].

Імплантація ендометриоїдних клітин була б неможливою без неоангіогенезу. У пацієток з ендометріозом у перитонеальній рідині порушена рівновага між чинниками, стимулюючими ангіогенез (чинники росту фібробластів, трансформуючі чинники росту), і інгібіторами ангіогенезу (ангіостатин, ендостатин і тромбоспондин).

Додатково нові судини розвиваються з ендотеліальних клітин (у місцях посиленої васкуляризації)[129,224]. Імуногістохімічне вивчення експресії різних сигнальних молекул показало, що прогрес і ріст вогнищ аденоміозу відбувається під впливом загального й локального гіперестрогенізму за участю продукованого *in situ* чинника росту COX-2, а також VEGF-A, що мають синергентну дію [31, 69]. Встановлено, що в цервикальному слизу хворих з аденоміозом залежно від стадії захворювання спостерігається достовірне й різке збільшення вмісту VEGF - A [218]. Проте не доведене посилення експресії ангіогенних чинників як специфічного для аденоміозу, оскільки може зустрічатися і при іншій гінекологічній патології.

За даними імуноцитохімічного аналізу, проведеного Л.М. Непомнящим та ін. (2013) виявилось, що у випадку з аденоміозом Ki-67 виявляється як у клітинах ендометрію, так і міометрію, при цьому індекс мітки в різних клітинних популяціях варіюється. Найбільш високий індекс реєструється в епітеліоцитах ендометріальних залоз, але при осередковому аденоміозі. Автори відмічають, що для стромального варіанту при характерній

для нього залізистій гіперплазії ендометрію індекс Ki-67 майже в 3 рази нижче [47].

Досить добре вивченим маркером вважаються і металопротеїнази. Так, Tokyol C. et al. провели вивчення характеру експресії MMP - 1, 2, 7, 9 для клітин стромы вогнищ аденоміозу й аутологічного гіперплазованого ендометрію і виявили підвищення рівня експресії згаданих маркерів в порівнянні з незміненим ендометрієм. Вивчення експресії металопротеїнази MMP-2 і MMP-9 показало, що їх можна вважати маркерами інвазивного росту, при цьому найбільш висока активність виявилася характерною для епітелію вогнищ аденоміоза типу гіперплазії з атипією [219]. Автори вважають, що розщеплювання екстрацелюлярного матриксу власної пластинки ендометрія цими ферментами сприяє поширенню інвазії стромальних клітин і епітелію ендометрія углиб міометрія [237].

Сенчук А.Я. та ін. (2011) вивчили розподіл колагену IV типу при аденоміозі. Виявилось, що при іммуногістохімічному виявленні цього білку підвищена експресія його реєструється на ділянках, де стінки артеріол або капіляра контактує з ГМК, цей контакт індукує їх активну проліферацію і атипове диференціювання, що і призводить до виникнення міоматозних вузлів [69].

Велика увага приділяється ролі цитокінів в патогенезі захворювання, є дані про підвищення рівнів прозапального пулу цитокінового каскаду (чинника некрозу пухлини TNF, інтерлейкіна- 1, 6, 8) в аспіратах з матки, соскобах ендометрія і в перитонеальній рідині хворих аденоміозом [229]. Однією з причин розвитку аденоміоза бачиться відсутність базальної мембрани або наявність можливих дефектів мембрани між ендометрієм і міометрієм, що дозволяє ендометрію вростати в зону міометрія [220].

Оскільки аденоміоз характеризується активним циклом ангіогенезу, досить багато робіт присвячені вивченню найбільш типового чинника ангіогенезу VEGF-A [151]. У ендометрії експресія цього чинника корелює з неоваскуляризацією. VEGF - A при аденоміозе виявляється в епітеліальних і

стромальних клітинах і модулюється активіном А. Активність судинного чинника росту була досить високою в епітелії вогнищ аденоміоза типу гіперплазії з атипією і низькою - в епітелії неактивних вогнищ [236].

У роботі М.Р. Оразова та ін. (2015) вивчені нейросудинні стосунки в стінці матки при аденоміозі. Автори відмічають наявність високого ступеня експресії VEGF - А чинника в міометрії: в ділянках ремоделювання міометрія VEGF -позитивні клітини виявлялися в зоні периваскулярних інфільтратів. Експресія VEGF - А була зв'язана з ектопічним ростом ендометрія і з ефектом ремоделювання міометрія. Більше того, ендометріальні клітини можуть синтезувати і секретувати VEGF – А [48].

Розподіл гладком'язового актина (α - SMA) в міометрії при аденоміозі вивчений М.К. Mehaseb et al. (2011). Імуногістохімія α-SMA показала відсутність відмінності експресії цього чинника в контролі і при аденоміозі. Це дозволило авторам дійти висновку про те, що гіпертрофія міометрія при аденоміозі - це результат збільшення об'єму екстрацелюлярного матриксу. На цьому фоні відбувається порушення нормальної геометрії м'язових волокон [177].

1.4. Якість життя пацієнток з аденоміозом

Майже всі гінекологічні захворювання суттєво впливають на якість життя, психологічне благополуччя і міжособистісні стосунки жінок. Прояви захворювань поступово погіршують здатність жінки виконувати повсякденні справи, призводять до погіршення стану здоров'я, загального самопочуття. Дія цих симптомів вивчена лише частково і потрібні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти ступінь та вплив цього стану та життя жінки [22, 36].

У останнє десятиліття усе більше уваги привертає проблема якості життя (ЯЖ) хворих з різними захворюваннями. Якість життя - це інтегральний показник, що включає фізичне, соціальне і психоемоційне благополуччя пацієнта і відбиває його фізичні, соціальні, пізнавальні здібності [48, 63].

При оцінці впливу терапії на ЯЖ враховують досягнення найближчих і довгострокових завдань. Найближче завдання - це усунення больового синдрому, зміна рухової активності, психоемоційного статусу та ін., а довгострокова - вплив на виживаність хворих і частоту госпіталізацій [146].

Основним методом оцінки показників якості життя, найближчих завдань, що відбивають виконання, є анкетування, оскільки їх оцінка базується на суб'єктивних відчуттях пацієнта. При проведенні анкетованої самооцінки пацієнтові пропонують заповнити спеціально розроблений опитувач, після чого проводиться аналіз його окремих частин після спеціальних шкал, або по узагальнюваному індексу [152].

Опитувач повинний відповідати певним психометричним властивостям: надійності, чутливості й валідності. Облік такого показника, як ЯЖ, дозволяє добитися поліпшення результатів лікування. Таким чином, оцінка ЯЖ стала рекомендуватися до розгляду як самостійний критерій оцінки ефективності терапії, цей критерій по важливості близький до клінічних і за значимістю не поступається економічним [160, 168].

Незважаючи на численні спроби виділити будь-які об'єктивні методи оцінки ЯЖ, це поняття досі залишається більшою мірою суб'єктивним і невизначеним.

Існує велика кількість методик для оцінки якості життя. Усі можуть бути розділені на дві групи: неспецифічні (вживані для оцінки якості життя хворих будь-яким захворюванням) і специфічні (призначені для його вивчення у пацієнтів, що страждають від певного захворювання або стану). Більшість дослідників вважають, що перевага має бути віддана специфічним опитувачам.

Якість життя - це інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування людини, заснована на його суб'єктивному сприйнятті. До теперішнього часу налічується більше 50 тисяч публікацій за оцінкою ЯЖ в різних розділах медицини. На думку

багатьох авторів [218, 230], оцінка ЯЖ повинна входити в стандартний арсенал методів оцінки ефективності лікування різної патології.

Базовим інструментом при проведенні дослідження ЯЖ є спеціально розроблені опитувачі. Оцінка індивідуальних змін якості життя доцільна у різних категорій хворих, оскільки параметри якості життя можуть бути більш чутливими до змін стану хворобливого, чим традиційні клініко - лабораторні і інструментальні показники [22].

Захворювання ендометрія є поширеною гінекологічною патологією, частота якої значно збільшується до періоду перименопаузи. До цього часу у жінок накопичується безліч проблем, що є критичним в плані виникнення всіляких емоційних розладів різного ступеня вираженості — від зниження настрою до депресії.

Оразов М.Р і співавт. (2015) вивчали основні механізми іннерваційного компартмента міометрія у жінок з хронічним тазовим больовим синдромом при аденоміозі. Було виявлено, що основним носієм нервів в матці і потенційною причиною формування гіпералгезії при аденоміозі є міометрій. Враховуючи, що мішенями іннервації в стінці матки є судини і гладкі міоцити, а також встановлений в роботі факт переважання присутності нервів не лише навколо вогнищ аденоміоза, але і їх ріст уздовж великих і дрібних судин міометрія, отримані дані дозволяють констатувати тісну асоціацію між збільшенням кількості нервів і стимуляцією ангиогенезу [48].

Акопян Р. А. (2017) у своєму дослідженні довів, що тяжкість основних клінічних проявів аденоміоза - больового синдрому і порушення менструального циклу - залежала від глибини розташування ендометриїдних гетеротипій в товщі міометрія і від ступеня вираженості перифокальної лейоміоматозної гіперплазії (ПЛГ). Так, помірну і/або сильну дисменорею, а також порушення менструального циклу за типом гіперполіменореї достовірно частіше відмічали пацієнтки з глибоким аденоміозом і помірною або вираженою ПЛГ. Постійність лейоміоматозної гіперплазії при аденоміозі визначає необхідність пошуку сучасних способів консервативної терапії цієї

патології, які будуть спрямовані не лише на пригнічення прогресії епітеліального і стромального компонентів гетеротипій, але і попередження гладком'язової проліферації [4].

Руженков В. А. (2016) при аналізі літературних даних зробив заключення, що ендометріоз являється поліетиологічним, поширеним захворюванням у жінок репродуктивного віку. Його симптоматика у вигляді хронічного алгічного синдрому, менорагії, диспареуній, що супроводжуються безпліддям, призводять до формування невротичної симптоматики, тривожних і тривожно-депресивних розладів і знижують якість життя пацієнток. Важливе значення у формуванні невротичних розладів у цієї категорії пацієнток грає неправильне виховання і сімейні конфлікти. В результаті перерахованого, жінки з ендометріозом мають утруднення в соціальній адаптації. У них понижений рівень соціальної адаптації, відзначається соціальна закритість і уникнення. У зв'язку з наявністю розладів психічної сфери і серйозних проблем соціального функціонування, для жінок з ендометріозом потрібно розробку комплексних диференційованих програм психотерапії і психофармакотерапії, спрямованих як на зниження рівня невротизації, так і на підвищення рівня соціальної адаптації і якості життя [64].

Резюме. Проаналізовані літературні дані демонструють, що неінвазивна діагностика ранніх стадій аденоміоза залишається украй актуальною і досі не вирішеною проблемою. Зараз відсутні методи дослідження, дозволяючі неінвазивно, з високою мірою інформативності верифікувати аденоміоз ранніх стадій, коли патологічний процес ще не поширений за межі «перехідної зони». Тому доцільне проведення комплексних клініко-морфологічних і імуногістохімічних досліджень дисфункцій, що спостерігаються в цій області, дані яких дозволять удосконалювати ранню неінвазивну діагностику цього захворювання, позитивно впливаючи на якість життя пацієнток.

Матеріали даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Мелихова Т. В. Иммунологические маркеры диагностики и прогнозирования развития генитального эндометриоза ассоциированного с бесплодием / Т. В. Мелихова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 16–17 січня 2017 р. / Міністерство охорони здоров'я України, Харківський національний медичний університет. – Харків, 2017. – С. 222–223. *(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*

2. Мелихова Т. В. Современный подход к совершенствованию ранней диагностики аденомиоза / Т. В. Мелихова // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 22–24 січня 2018 р. / ХНМУ. – Харків, 2018. – С. 177–178. *(Здобувачем проведений огляд літератури, набір матеріалу, підготовка статті до друку).*

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика пацієнок

У дослідження було залучено 129 пацієнок, які знаходилися на обстеженні і лікуванні в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», Харківський регіональний перинатальний центр, жіноча консультація, відділення оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями. Пацієнткам усіх досліджуваних груп проводили збір анамнезу захворювання і симптомів, оцінювали тяжкість і перебіг хвороби.

Більшість досліджуваних пацієнок (82/63,6%) знаходилися в репродуктивному періоді, відповідно в перименопаузальному віці їх було 47(36,4%). У наших дослідженнях жодна з пацієнок не знаходилась в стані менопаузи.

До першої групи було включено 38 (29,6%) пацієнок з діагнозом аденоміоз I-II ступеня. Вік обстежених хворих варіював в межах 28-54 років (в середньому - $38,5 \pm 6,5$ років). У репродуктивному періоді знаходилися 6 (19,8%) пацієнок, в пізньому репродуктивному - 18 (33,3%), в перименопаузальному - 14 (52,3%).

42 пацієнтки другої групи у віці від 19 до 54 років звернулися із скаргами на порушення менструального циклу, підозрою на гіперпластичні процеси ендометрію та/або лейоміому матки, а також з раніше діагностованим гіперпластичним процесом для контрольного дослідження. Середній вік обстежених дорівнював $39,4 \pm 10,2$ років. Слід зазначити, що 5 (11,9%) пацієнок знаходилося в репродуктивному, 17 (40,5%) - у пізньому репродуктивному періодах і, відповідно, 20 (47,6%) - у перименопаузі.

У 39 хворих з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки, які були включені до 3 групи, середній вік дорівнював $39,2 \pm 9,1$ років (варіював від 22 до 53 років). Переважна більшість з них - 26

(66,7%) пацієнок репродуктивного і пізнього репродуктивного періодів. Відповідно в перименопаузі їх було 13 (33,3%).

До четвертої групи контролю увійшло 10 пацієнок з первинним безпліддям, середній вік котрих дорівнював $35,1 \pm 8,2$ років.

Розподіл жінок за віком представлено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених жінок за віком

Роки	1-а група, (n=38)	2-а група, (n=42)	1-а група, (n=39)	4-а група, (контроль) (n=10)
25-35, абс (%)	6 (15,8%)	5 (11,9%)	11 (28,2%)	5 (50%)
35-45, абс (%)	18 (47,4%)	17 (40,5%)	15 (38,5%)	5 (50%)
45-55, абс (%)	14 (36,8%)	20 (47,6%)	13 (33,3%)	0
Середній вік	$38,4 \pm 8,9$	$39,7 \pm 7,4$	$39,1 \pm 8,2$	$35,1 \pm 8,2$

Пацієнткам усіх досліджуваних груп проводили збір анамнезу захворювання і симптомів, оцінювали тяжкість і перебіг хвороби.

При вивченні характеру менструальної функції було встановлено, що у пацієнок першої групи вік менархе варіював від 12 до 16 років (в середньому – $13,2 \pm 1,9$ років). Найчастіше менархе наставало у віці 13-14 років – у 20 (52,6%) пацієнок.

При вивченні особливостей менструальної функції пацієнок другої групи встановлено, що середній вік настання менархе склав $12,6 \pm 1,2$ років. Найчастіше менархе наставало у віці 12-14 років – 27 (64,3%), до 12 років відмічене в 4 (9,5%) спостереженнях, старше 15 років - в 11 (26,2%).

Аналіз менструальної функції пацієнок третьої групи показав, що середній вік менархе хворих склав $12,5 \pm 1,2$ років (від 11 до 15 років). Настання до 12 років відзначили в 5 (12,8%) спостереженнях, старше 15 років - в 12 (30,8%).

При вивченні характеру менструальної функції пацієнок четвертої групи було встановлено, що середній вік менархе варіював від 12 до 14 років

(у середньому $2,8 \pm 1,3$ роки). Настання до 12 років відмічали в 2 (20%) спостереженнях, старше 15 років – в 1 (10%) випадку (табл.2.2.).

Таблиця 2.2

Характеристика менструальної функції хворих

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M \pm σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Danna) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Середній вік	1-а група	0,91; 0,005	38,5 \pm 6,5	P ₁₋₂ =1,0 P ₁₋₃ =1,0 P ₁₋₄ =1,0 P ₂₋₃ =1,0 P ₂₋₄ =1,0 P ₃₋₄ =1,0	0,60
	2-а група	0,93; 0,013	39,4 \pm 10,2		
	3-я група	0,93; 0,02	39,2 \pm 9,1		
	4-а група	0,94; 0,54	35,1 \pm 8,2		
Менархе:	1-а група	0,91; 0,006	13,2 \pm 1,9 13,5(12,0;15,0)	P ₁₋₂ =0,77 P ₁₋₃ =0,65 P ₁₋₄ =1,0 P ₂₋₃ =1,0 P ₂₋₄ =1,0 P ₃₋₄ =1,0	0,34
	2-а група	0,84; 0,00003	12,6 \pm 1,2 13,0(11,3;13,8)		
	3-я група	0,88; 0,0006	12,5 \pm 1,2 12,0(11,0;14,0)		
	4-а група	0,84; 0,05	12,8 \pm 1,3 13,0(12,0;14,0)		
Тривалість циклу:	1-а група	0,85; 0,0002	26,4 \pm 1,5 27,0(25,0;28,0)	P ₁₋₂ =0,43 P ₁₋₃ =0,39 P ₁₋₄ =0,13 P ₂₋₃ =1,0 P ₂₋₄ =1,0 P ₃₋₄ =1,0	0,07
	2-а група	0,93; 0,01	27,2 \pm 2,5 27,0(25,3;29,8)		
	3-я група	0,92; 0,008	27,3 \pm 1,9 27,0(26,0;29,0)		
	4-а група	0,79; 0,001	28,2 \pm 1,9 28,5(27,0;30,0)		
Тривалість кровотечі	1-а група	0,91; 0,004	8,5 \pm 1,7 8,5(7,0;10,0)	P ₁₋₂ =0,12 P ₁₋₃ =0,32 P₁₋₄≤0,001 P ₂₋₃ =1,0 P₂₋₄≤0,001 P₃₋₄≤0,001	<0,001
	2-а група	0,83; 0,00002	7,6 \pm 1,2 7,5(7,0;9,0)		
	3-я група	0,85; 0,0001	7,4 \pm 1,1 7,0(6,0;8,0)		
	4-а група	0,72; 0,001	4,4 \pm 0,8* 5,0(4,0;5,0)		

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними.

У більшості хворих на аденоміоз - 22 (57,9%) менструальний цикл тривав 26-28 днів (у середньому $26,4 \pm 1,5$ дня). Подовжений цикл (понад 35 днів) відмічений в 4 (10,5%), скорочений (до 21-го дня) - у 5 (13,2%)

спостереженнях. Тривалість менструальної кровотечі варіювала від 6 до 11 днів, при середніх значеннях цього показника $8,5 \pm 1,7$ дня. Тривалість кровотечі понад 7 днів виявлена у 16 (42,1%) хворих 1 групи, що було достовірно менше порівняно з кількістю хворих 2 групи 38 (90,5%) ($\chi^2_{1-2}=21,28$, $p_{1-2}<0,001$) (табл.2.3).

Таблиця 2.3

Кількісні показники менструальної функції пацієнок

Показник	1-а група (n=38)	2-а група (n=42)	3-я група (n=39)	4-а група (n=10)	χ^2	P
Тривалість циклу: <21 днів, абс (%)	5 (13,2%)	3 (7,1%)	3 (7,6%)	2 (20%)	$\chi^2_{1-2}=0,80$ $\chi^2_{1-3}=0,62$ $\chi^2_{1-4}=0,29$ $\chi^2_{2-3}=0,009$ $\chi^2_{2-4}=1,54$ $\chi^2_{3-4}=1,32$	$p_{1-2}=0,37$ $p_{1-3}=0,43$ $p_{1-4}=0,59$ $p_{2-3}=0,93$ $p_{2-4}=0,22$ $p_{3-4}=0,25$
> 35 днів, абс (%)	4 (10,5%)	7 (16,7%)	4 (10,3%)	2 (20%)	$\chi^2_{1-2}=0,63$ $\chi^2_{1-3}=0,002$ $\chi^2_{1-4}=0,65$ $\chi^2_{2-3}=0,71$ $\chi^2_{2-4}=0,06$ $\chi^2_{3-4}=0,70$	$p_{1-2}=0,43$ $p_{1-3}=0,97$ $p_{1-4}=0,42$ $p_{2-3}=0,40$ $p_{2-4}=0,80$ $p_{3-4}=0,40$
Тривалість кровотечі >7 діб	16 (42,1%)	38 (90,5%)	25 (64,1%)	2 (20%)	$\chi^2_{1-2}=21,28$ $\chi^2_{1-3}=3,74$ $\chi^2_{1-4}=1,65$ $\chi^2_{2-3}=8,14$ $\chi^2_{2-4}=22,60$ $\chi^2_{3-4}=6,26$	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,05$ $p_{1-4}=0,19$ $p_{2-3}=0,005$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,013$

Усі пацієнтки відзначили, що за останні 0,5-2,0 роки менструації стали більш рясними. Скарги на хворобливі менструації пред'являли 30 (78,9%) обстежених. Мізерні кров'яні виділення із статевих шляхів за декілька днів до початку і після закінчення менструації відмічали 17 (44,7%) жінок.

Тривалість менструального циклу у більшості хворих 2 групи – 31 (73,8%) варіювала в межах 27-30 днів (у середньому $27,2 \pm 2,5$). Подовжений цикл (понад 35 днів) відмічений в 7 (16,7%), скорочений (до 21 дня) - у 3 (7,1%) хворих. У 38 (90,5%) пацієнок менструації тривали 5 і більше днів, скарги на рясні менструації пред'являли 20 (47,6%) обстежених, а у 16 (38,1%) - менструації супроводжувалися болями різної інтенсивності.

У переважної частини пацієнок 3-ої групи - 22 (56,4%) менструальний цикл варіював в межах 28-30 днів; середня тривалість менструального циклу становила $27,3 \pm 1,9$ дня. Тривалість менструальної кровотечі варіювала від 4 до 9 днів, при середніх значеннях цього показника $7,4 \pm 1,1$ дня. У всіх хворих з цієї групи зареєстрована зміна характеру менструацій за останні 0,5-1,5 року: у 100% пацієнок менструації стали рясними, у 25 (64,1%) - тривалішими, у 18 (46,2%) - хворобливими.

Серед пацієнок четвертої групи середня тривалість менструального циклу склала $28,2 \pm 1,9$ днів, варіюючи у межах 27-30 днів. Менструальна кровотеча тривала від 3 до 5 днів, що у середньому становило $4,4 \pm 0,8$ днів. Ніхто з пацієнок цієї групи не відмічав зміну характеру менструації за останні 0,5-2,0 роки.

З анамнезу захворювання було виявлено, що у 76,3% пацієнок з аденоміозом достовірно частіше в порівнянні з пацієнтками другої ($\chi^2_{1-2}=13,29$; $p_{1-2}<0,001$) і третьої ($\chi^2_{1-3}=19,77$; $p_{1-3}<0,001$) груп відзначалося кровомазання до та після менструації (36,6% і 25,6%, відповідно), а також в середині менструального циклу - 73,7% проти 43,9% ($\chi^2_{1-2}=7,76$; $p_{1-2}=0,006$) і 15,4%, відповідно ($\chi^2_{1-3}=26,53$; $p_{1-3}<0,001$) (табл.2.4).

З клініко-лабораторного обстеження звертає на себе увагу зниження рівня гемоглобіну у 63,3% обстежених пацієнок, проте в третій досліджуваній групі цей показник перевищував дані пацієнок першої і другої досліджуваних груп - 71,8% проти 65,7% і 68,36% відповідно, що обумовлено наявністю менометрорагій у пацієнок цих груп.

Аналіз репродуктивної функції показав, що одну і більше вагітності мали 32 (84,2%) жінки 1-ої групи. Слід зазначити, що у хворих на аденоміоз загальне число вагітностей, що закінчилися абортами, удвічі перевищувало абсолютну кількість пологів. Середній показник пологів становив $1,5 \pm 0,6$, штучних абортів - $3,8 \pm 0,6$, мимовільних викиднів - $0,7 \pm 0,2$.

Аналіз репродуктивної функції 2-ої групи показав, що одну й більше вагітності мали 25 (59,5%) пацієнок. Наявність в анамнезі пологів встановлена

у 20 (47,6%) жінок, абортів - у 23 (54,8%); питома частота мимовільного переривання вагітності становила 3 (7,1%). Зіставлення числа пологів, штучних і мимовільних абортів до загальної кількості вагітностей показало, що найчастіше зустрічалися медичні аборти - у 27 (64,3%) жінок і мимовільні викидні (4,1%).

Таблиця 2.4

Клінічна характеристика пацієток (n=119)

Показник	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Менорагії	1-а група (n=38)	22 (57,9%)	42-72	$\chi^2_{1-2}=1,80$ $\chi^2_{1-3}=1,58$ $\chi^2_{2-3}=0,004$	p ₁₋₂ =0,18 p ₁₋₃ =0,21 p ₂₋₃ =0,95
	2-а група (n=42)	18 (43,9%)	29-58		
	3-я група (n=39)	17 (43,6%)*	29-59		
Дисменорея	1-а група (n=38)	27 (71,1%)	55-83	$\chi^2_{1-2}=2,26$ $\chi^2_{1-3}=3,99$ $\chi^2_{2-3}=0,30$	p ₁₋₂ =0,13 p₁₋₃=0,04 p ₂₋₃ =0,59
	2-а група (n=42)	23 (56,1%)	4-69		
	3-я група (n=39)	19 (48,7%)*	34-64		
Кровомазання до і після менструації	1-а група (n=38)	29 (76,3%)	61-87	$\chi^2_{1-2}=13,29$ $\chi^2_{1-3}=19,77$ $\chi^2_{2-3}=0,96$	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,33
	2-а група (n=42)	15 (36,6%)	23-51		
	3-я група (n=39)	10 (25,6%)*	15-41		
Кровомазання в середині менструального циклу	1-а група (n=38)	28 (73,7%)	58-85	$\chi^2_{1-2}=7,76$ $\chi^2_{1-3}=26,53$ $\chi^2_{2-3}=7,32$	p₁₋₂=0,006 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,007
	2-а група (n=42)	18 (43,9%)	29-58		
	3-я група (n=39)	6 (15,4%)*	27-57		
Анемія	1-а група (n=38)	25 (65,7%)	5-79	$\chi^2_{1-2}=0,007$ $\chi^2_{1-3}=0,32$ $\chi^2_{2-3}=0,24$	p ₁₋₂ =0,93 p ₁₋₃ =0,57 p ₂₋₃ =0,62
	2-а група (n=42)	28 (68,3%)	52-79		
	3-я група (n=39)	28 (71,8%)	56-83		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Одну і більше вагітності мали 32 (82,1%) обстежених 3 групи. Наявність

в анамнезі пологів встановлена у 26 (66,7%) жінок, абортів - у 25 (64,1%), серед яких 6 (15,4%) склали мимовільні викидні.

У четвертій групі усі пацієнтки страждали на первинне безпліддя.

Супутні екстрагенітальні захворювання встановлені у 34 (89,5%) пацієнток 1 групи. Проведений аналіз свідчить, що найчастіше зустрічалися захворювання серцево-судинної системи – 11 (28,9%), серед яких переважала гіпертонічна хвороба – 6 (15,8%), а також різні ендокринно-обмінні порушення, головним чином, ожиріння (питома частота цього типу ендокринопатії склала 55,3% (21 пацієнтка) і захворювання шлунково-кишкового тракту – у 9 (23,7%). Перший ступінь ожиріння діагностований у 10 (47,6%) хворих, другий - у 7 (33,3%) і у 4 (19,1%) – третій ступінь ожиріння (рис.2.1).

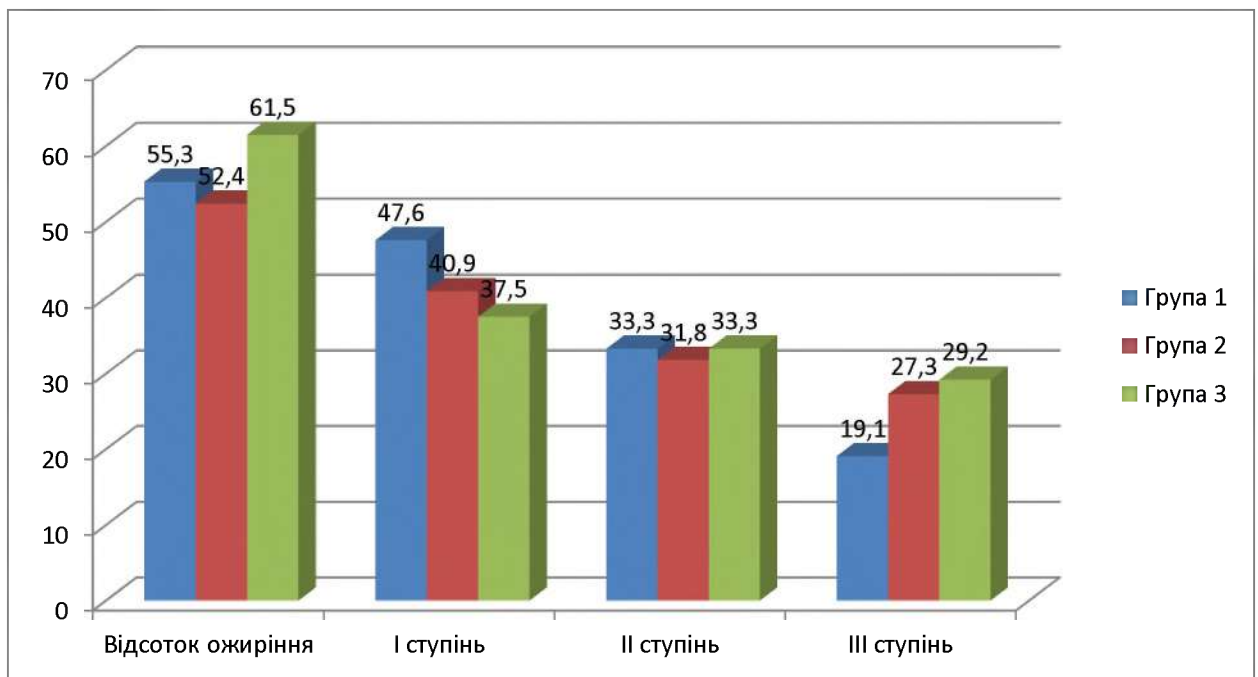


Рис.2.1. Розподіл пацієнток за показником індексу маси тіла

Необхідно відмітити порівняно високу частоту (7-17,6%) алергічних реакцій на лікарські препарати і харчові продукти у пацієнток обстежуваної групи, що ймовірно, непрямим чином може свідчити про порушення імунного гомеостазу при генітальному ендометріозі. Вивчення спадкового чинника у хворих аденоміозом дозволило в 9 (23,7%) спостереженнях встановити

наявність у найближчих родичів злоякісних пухлин, а також цукрового діабету у 6 (15,8%).

Більшість пацієток 2-ої групи у минулому перенесли різні екстрагенітальні захворювання, як в дитячому, так і в репродуктивному віці. У більшості обстежених -36 (85,7%) в анамнезі відмічено поєднання двох і більше перенесених екстрагенітальних захворювань. Слід зазначити, що серед екстрагенітальних захворювань у хворих з поєднанням аденоміозу та гіперпластичними процесами в ендометрії переважали ендокринопатії (цукровий діабет, ожиріння) – 23 (54,8%) і захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, хронічна ішемічна хвороба серця, вегетосудинна дистонія) - у 7 (16,7%). Вивчення спадкового чинника дозволило в 11 (26,2%) спостереженнях встановити наявність у найближчих родичів злоякісних пухлин різних органів і систем, а також цукрового діабету – у 6 (14,3%). Дослідження характеру статури, зроблене з урахуванням класифікації за ІМТ, виявило, що майже у 22 (52,4%) жінок мало місце ожиріння. Перший ступінь ожиріння діагностований у 9 (40,9%) хворих, другий - у 7 (31,8%) і у 6 (27,3%) – третій ступінь ожиріння (Рис.2.1).

Супутні екстрагенітальні захворювання мали 19 (48,7%) пацієток 3-ої групи, серед яких переважали захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, аритмії) – 14 (35,9%). Надмірна маса тіла або ожиріння за класифікацією ІМТ виявлена у 24 (61,5%) обстежених: при цьому перший ступінь ожиріння спостерігався у 9 (37,5%) жінок, другий - у 8 (33,3%), третій - у 7 (29,2%) (рис.2.1).

Вивчення спадкового чинника показало, що в 19 (48,7%) спостереженнях мала місце наявність у найближчих родичів по материнській лінії міоми матки. Аналіз перенесених раніше гінекологічних захворювань (рис.2.2) показав, що лише 4 (10,5%) пацієток 1-ої групи до госпіталізації в клініку вважали себе гінекологічно здоровими. Наявність в анамнезі запальних процесів матки та її придатків встановлена у 14 (36,8%), анормальних маткових кровотеч - у 20 (52,6%) обстежуваних. Повторні вишкрібання після

абортів мали місце в 6 (15,8%), ручна ревізія післяпологової матки - у 3-х (7,8%) випадках. Деструкції епітелію вагінальної частини шийки матки (кріо-, лазер- і плазма-коагуляція) з приводу доброякісних процесів раніше виконані 22,4% хворим. Оперативні втручання на придатках матки у минулому відзначили у 5 (13,2%) пацієток.

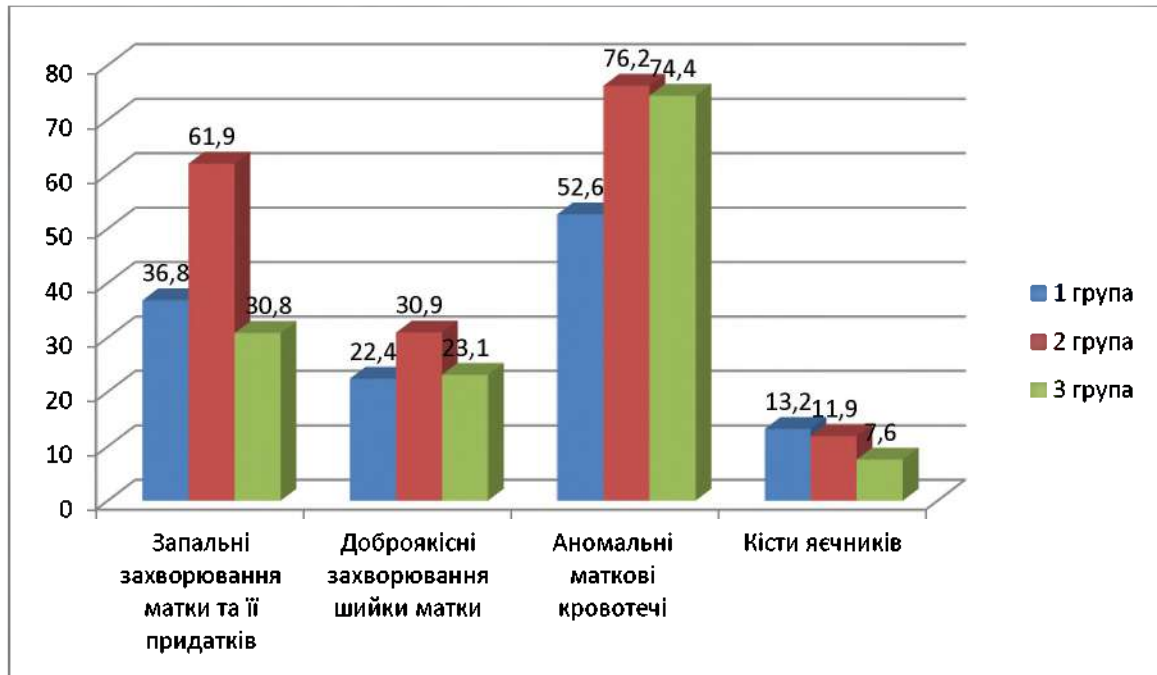


Рис.2.2. Розподіл гінекологічних захворювань в обстежених пацієток

Серед перенесених гінекологічних захворювань у пацієток 2-ої групи достовірно найчастіше ($\chi^2_{1-2}=5,01$; $p_{1-2}=0,03$), порівняно з показниками 1 групи, зустрічалися запальні процеси матки і/або її придатків – 26 (61,9%). Повторні вишкрібання після штучних абортів перенесли 8,8% хворих. Деструкція шийки матки з приводу доброякісних процесів раніше зроблена 13 (30,9%) пацієткам. Оперативні втручання на придатках матки у зв'язку з кістами і кістомами яєчників у минулому виконані 5 (11,9%) жінкам. Аномальні маткові кровотечі діагностовані у 32 (76,2%) пацієток.

У 3-ій групі аналіз перенесених раніше гінекологічних захворювань показав, що до первинного звернення 9 (23,1%) жінок вважали себе гінекологічно здоровими. Наявність в анамнезі запальних процесів матки і її придатків встановлена у 12 (30,8%) хворих, аномальних маткових кровотеч -

у 29 (74,4%). Деструкції епітелію вагінальної частини шийки матки з приводу доброякісних процесів раніше зроблена у 9-ти (23,1%) пацієнток. Оперативні втручання на придатках матки у минулому (у тому числі з приводу ектопічної вагітності) раніше перенесли 3 (7,6%) пацієнтки.

Таким чином, у пацієнток 2-ої групи з поєднанням аденоміозу та гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки достовірно частіше, ніж у 1-ій та 3-ій групах в анамнезі діагностували запальні захворювання матки та її придатків (61,9% проти 36,8 та 30,8%, відповідно). Маткові кровотечі достовірно частіше турбували жінок 2-ої та 3-ої групи, порівняно з хворими на аденоміоз (52,6% проти 76,2 та 74,4%, відповідно, $\chi^2_{1-2}=4,87$; $p_{1-2}=0,03$ та $\chi^2_{1-3}=3,93$; $p_{1-3}=0,05$).

Тривалість клінічних проявів основного захворювання варіювала у 1-ій групі від 6 місяців до 8 років (у середньому $3,7\pm 0,6$ року). У переважної більшості пацієнток відмічено прогресуючий характер порушень менструального циклу. Так, у всіх 38 (100%) жінок менструації стали більш рясними, а у 18 (47,4%) - тривалішими. Затримку менструації від 1 до 3 місяців спостерігали 6 (15,8%) пацієнток пременопаузального періоду. Міжменструальні кров'яні виділення із статевих шляхів – 9 (23,7%) хворих. При госпіталізації скарги на біль у нижніх відділах живота висували 10 (26,3%) жінок.

Зниження вмісту гемоглобіну в периферичній крові діагностоване у 33 (86,8%) пацієнток. Анемія першого ступеня відмічена у 20 (52,6%) хворих, другого ступеня – у 9 (23,7%); у 4 (10,5%) пацієнток вміст гемоглобіну в периферичній крові був нижчий, ніж 80 г/л. До цього обстеження 25-ти (65,8%) хворим в анамнезі проводилися лікувально-діагностичні вишкрібання ендометрію з приводу маткової кровотечі. При цьому одне вишкрібання раніше було у 15 (39,5%) пацієнток, два – у 12 (31,6%) і 3-4 – у 8 (21,1%) пацієнток.

Тривалість основного захворювання у 2-ій групі варіювала від декількох місяців до 7 років, становлячи в середньому - $3,8\pm 1,7$ року. Його клінічними

проявами були ациклічні маткові кровотечі на тлі періодичних затримок менструацій – у 28 (66,7%), тільки міжменструальні кров'яні виділення із статевих шляхів – у 7 (16,7%), кров'яні виділення до і після менструації - у 8 (19,1%). Раніше діагностичне вишкрібання слизової оболонки тіла матки виконане 18 (42,9%) жінкам. Слід зазначити, що у 34-ій (80,9%) хворих показаннями для госпіталізації стали маткові кровотечі різної інтенсивності.

У ході гінекологічного дослідження виявлені коливання розмірів матки від нормальних до 10-ти тижнів вагітності. У переважної більшості обстежуваних - 35 (83,3%) розміри матки були нормальними. У 5 (11,9%) жінок при гінекологічному дослідженні пальпувалися утворення різних розмірів і консистенції, локалізовані в проекції придатків матки.

Тривалість основного захворювання у 3-ій групі коливалася від 6 місяців до 10 років (в середньому - $5,3 \pm 1,9$ року). Провідними скаргами всіх пацієнок з міомою матки були тривалі і/або рясні менструації, що супроводжувалися слабкістю, погіршенням здоров'я, зниженням гемоглобіну. При цьому болі під час менструації різної інтенсивності відмічали 15 (38,5%) жінок. За даними об'єктивного дослідження величина матки у хворих на міому варіювала в межах 5-14 тижневої вагітності, становлячи в середньому $9,3 \pm 2,1$ тижня. У більшості спостережень – 24 (61,5%) не висували будь-яких скарг, міома в них була виявлена при профілактичному огляді впродовж останніх 5-10 років. Скаргами інших хворих були ациклічні маткові кровотечі – 14 (35,9%), а також періодичні болі, що тягнуть, у нижніх відділах – 11 (28,2%).

2.2. Методи дослідження

Усім пацієнткам було проведено загальноклінічні методи дослідження крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму, ліпідний профіль. Визначення рівнів ФСТ, ЛГ, пролактину, естрадіолу та прогестерону в сироватці крові здійснювали за допомогою імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів системи „Вектор-Бест”(Росія) на імунохімічному аналізаторі „Access-2” (США). Кров (5 мл) для дослідження

відбирали у жінок зранку натщесерце з ліктьової вени шляхом венопункції на 3-5-ту добу менструального циклу (ФСГ, ЛГ, естрадіол та пролактин) та на 21 добу (прогестерон). Сироватку відокремлювали центрифугуванням у стандартних умовах та досліджували з відповідною тест-системою у лабораторіях КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», а також визначали рівень експресії маркера VEGF у сироватці крові методом твердофазового імуноферментного аналізу зі стандартними наборами реактивів ЗАТ «Вектор-Бест».

Візуальні методи включали ультразвукове дослідження органів малого тазу, яке виконували за допомогою вагінального та абдомінального датчиків, а також ультразвукову еластографію, яку виконували на апараті ULTIMA RA ГРИС.941217.015-01 (Україна).

При виконанні соноеластографії обирався район інтересу (колірне вікно) з подальшим очікуванням стабілізації зображення (регулювання параметрів В-режиму і колірної еластографії для отримання однорідного забарвлення колірного вікна інтересу). Дослідження і вимірювання проводили в гінекологічному режимі, діапазоні шкали значень модуля Юнга 0-180 кПа за необхідності збільшували до 300 кПа без додаткової компресії при мінімізації можливих рухів датчиком. Вимірювання виконувалися в ділянці ближньої до датчика стінки тіла матки з оцінюванням жорсткості тканин у трьох стандартних за формою й розмірам зонах інтересу (Q - Box) уздовж ходу м'язових волокон міометрію. Показники визначалися в режимі реального часу. Уся отримана інформація зберігалася в пам'яті апарату для подальшого оброблення. Для аналізу використовували середнє значення (E_{mean}), максимальнє значення (E_{max}) і стандартнє відхилення (SD). Потім обчислювалося середнє значення для кожного показника (для E_{mean} , E_{max} і SD).

Слід підкреслити, що при еластографії колірна гама району інтересу (колірнє вікно) за наявності аденоміозу характеризувалася переважанням червоного, зеленого й жовтого кольорів (переважно неодноріднє забарвлення на тлі підвищеної жорсткості), тоді як незмінений міометрій в усіх випадках

визначався синім кольором (однорідне забарвлення на тлі нормативних значень модуля Юнга).

Для вивчення показників якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, застосовували опитувальник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study - Short Form), який є найбільш поширеним загальним опитувальником для вивчення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Він широко використовується в медицині, складається з 36 питань та 8 шкал. Ми використовували україномовну версію, яка була адаптована Ю.І.Фещенко та співавт. у 2002 році [80] (анкета подана у додатку Б) та власноруч розроблений опитувальник для оцінювання якості життя пацієнток з аденоміозом (опитувальник подано у додатку В).

Фізичний статус (ФС) характеризується трьома параметрами – фізична активність (ФА), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ) та біль (Б).

Фізична активність (ФА) - суб'єктивна оцінка респондентом об'єму свого буденного фізичного навантаження (зв'язок прямий, чим вищий показник, тим більше фізичне навантаження, на думку респондента, він може виконати);

Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ) - суб'єктивна оцінка респондентом ступеня обмеження своєї буденної діяльності внаслідок стану здоров'я за останні 4 тижні (чим вищий бал, тим менша роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності);

Біль (Б) – характеризує роль суб'єктивних больових відчуттів респондента в обмеженні його діяльності за останні чотири тижні (зворотний зв'язок, чим вищий показник, тим менші, на думку респондента, больові відчуття заважають його буденній діяльності);

Психічний статус (ПС) оцінюється за трьома показниками: соціальною активністю (СА), психічним здоров'ям (ПЗ) та обмеженням життєдіяльності внаслідок емоційних проблем (РЕ).

Соціальна активність (СА) – характеризується як суб'єктивна оцінка респондентом рівня своїх стосунків з друзями, колегами, рідними за останні чотири тижні. (прямий зв'язок: чим вищий показник, тим вищий рівень соціальних зв'язків).

Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (PE) - суб'єктивна оцінка респондентом ступеня обмеження своєї буденної діяльності, обумовленою емоційними проблемами за останні чотири тижні (зворотній зв'язок) чим вище показник, тим менше стан респондента впливає на його буденну діяльність).

Психічне здоров'я (ПЗ) - суб'єктивна оцінка свого настрою (щастя, спокій) за останні чотири тижні (прямий зв'язок: чим вище показник, тим кращий настрій та відчуття щастя).

Загальний стан здоров'я характеризується двома показниками: життєздатністю (ЖЗ) та загальною оцінкою стану здоров'я (ЗЗ).

Життєздатність (ЖЗ) - суб'єктивна оцінка респондентом свого життєвого тону (енергія, жвавість та ін.) за останні чотири місяці (прямий зв'язок: чим вище показник, тим краще респондент оцінює свій життєвий тонус, відчуває себе повним сил та енергійним).

Загальне здоров'я (ЗЗ) - суб'єктивна оцінка респондентом свого загального здоров'я на цей час (прямий зв'язок: чим вищий показник, тим краще респондент сприймає своє здоров'я у цілому) [80].

Матеріалом для морфологічного дослідження цієї роботи слугували фрагменти ендометрію з підлягаючим міометрієм, які були отримані при гістероскопічному оперативному втручанні на другому етапі (після проведення основної маніпуляції із забором матеріалу) з протилежного боку від патологічно зміненого ендометрію у вигляді поліпів або гіперплазії, з подальшою механічною евакуацією тканини і проведенням подальшого комплексу гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методів.

Отриманий матеріал було зафіксовано у 10% буферному розчині формаліну. Ущільнення тканин, зафіксованих формаліном, досягалося

проведенням через спирти зростаючої концентрації, розчин Нікіфорова (96% спирт та діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ та заливкою у парафін. З виготовлених блоків для подальшого забарвлення готували серійні зрізи завтовшки $4-5 \times 10^{-6}$ м.

У всіх випадках використовували рутинний метод забарвлення гематоксиліном та еозином, а також забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном, методом Маллорі. Кожен досліджуваний випадок піддавали оглядовій мікроскопії, при якій давали загальну оцінку стану досліджуваних тканин: визначали характер патологічного процесу, проводили гістологічну верифікацію доброякісної проліферативної патології ендометрію (поліп ендометрію, гіперплазія ендометрію, поєднана проліферативна патологія ендометрію). За допомогою методів забарвлення за ван Гізоном, методом Маллорі оцінювали стан сполучнотканинного компоненту ендометрію і перехідної зони стінки матки. При цьому методом за ван Гізоном колагенові волокна сполучної тканини забарвлюються кислим фуксином у червоний колір, методом Маллорі колагенові волокна аніліновим синім забарвлюються в темно-синій колір, а еластичні волокна кислим фуксином – у червоний.

За допомогою PAS (periodic acid - Schiff) - реакції оцінювали слизоутворюючу функцію клітин залоз ендометрію та осередків ендометріозу.

Гістологічні та гістохімічні методики виконували за прописами, викладеним в інструкціях з гістологічної техніки і гістохімії [38, 42, 53].

Крім того, використовували імуногістохімічне дослідження з первинними моноклональними антитілами (МКАТ) фірми Dako Cytomation (Данія) Ready-to-Use до судинного ендотеліального фактору росту (VEGF – vascular endothelial growth factor), маркера ендотеліальних клітин CD34, регулятор апоптозу Bcl-2 (внутрішньоклітинний білковий фактор), Smooth Muscle Actin, концентровані МКАТ до білка проліферації Ki-67 (Dako Cytomation) в розведенні 1:350.

Для проведення імуногістохімічних реакцій зрізи завтовшки 4–5 мкм наносили на предметні скельця, попередньо оброблені адгезивної рідиною

(poly-L-lysine), потім депарафінували згідно з прийнятими стандартами. Ми використовували нагрівання на водяній бані в цитратному буфері з рН = 6,0 (протягом 30 хв після досягнення температури 98°C) і автоклавування (5 хв при температурі +121°C). Важливою умовою якісного імуногістохімічного дослідження є правильно підібраний титр антитіл, а також час і температура інкубації. Оптимальною є інкубація при температурі 24°C протягом від 10 до 30 хв, залежно від типу й розведення антитіл. МКАТ розводили згідно зі стандартними рекомендаціями. Як розчинник антитіл використовували розчин ANTIBODY DILUENT (DakoCytomation) [120].

Подальшу обробку проводили з використанням систем візуалізації LSAB2 і EnVision (DakoCytomation) упродовж 10 хв з кожним реагентом з проміжним промиванням у ТРИС-буферному розчині. Після цього проводили реакцію з хромогеном (DAB (DakoCytomation)), оцінюючи якість взаємодії під контролем мікроскопа протягом від 20 сек до 3 хв. Для диференціювання структур тканини зрізи додатково забарвлювали гематоксилином Майєра протягом 3 хв. Дегідратація і включення в бальзам виконували відповідно до загальноприйнятих принципів [51].

Результат оцінювали як позитивний при випаданні солей хромогену саме в клітинах, причому у вигляді специфічної реакції (цитоплазматична або мембранна реакція). При оцінюванні імуногістохімічного забарвлення позитивна реакція з МКАТ до Ki-67 виявлялася коричневим кольором ядер клітин різного ступеня інтенсивності. Експресію Ki-67 оцінювали шляхом підрахунку відсотка забарвлених ядер на 1000 клітин окремо для епітелію і стромі в 4–6 випадково обраних полях зору.

Рівень васкуляризації та неоангіогенезу досліджували з використанням маркера VEGF – судинного ендотеліального фактора росту і CD34, який є мембранним білком, молекулою міжклітинної адгезії і маркером ангіогенезу. Активність експресії VEGF і CD34 стромі ендометрію і в ендотелії судин проявлялася у вигляді забарвлення мембрани й цитоплазми епітеліальних та ендотеліальних клітин. Експресію VEGF оцінювали шляхом підрахунку площі

експресії та оптичної щільності.

Оцінка експресії Ki-67 у лейоміоцитах, CD34 та інших ІГХ реакцій ґрунтувалася на інтенсивності забарвлення та розподілі імунопозитивних клітин відповідно до рекомендацій інших авторів [120]. Шкала інтенсивності забарвлення: «-» – експресія відсутня, «+» – слабка експресія, «++» – помірна експресія, «+++» – інтенсивне забарвлення.

Вміст гладеньком'язового актину (Smooth Muscle Actin – SMA) вивчали у лейоміоцитах перехідної зони та навколо осередків аденоміозу.

Bcl-2 є антиапоптотичним внутрішньоклітинним білком (інгібітор апоптозу), основним механізмом дії якого вважається інактивація проапоптотичних гомологів сімейства Bcl-2 шляхом димеризації з ними і, як наслідок, пригнічення виходу з мітохондрій цитохрому С, необхідного для активації каспаз [62]. Позитивною експресією Bcl-2 вважали специфічне цитоплазматичне забарвлення в залозах і стромі ендометрію та ектопічних осередків, а також у міометрії.

Комплекс гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних і морфометричних досліджень проводили на мікроскопі Olympus BX-41 з використанням програм Olympus DP-Soft (Version 3: 1) і Microsoft Excel [37].

2.3. Методи лікування

Згідно Наказу МОЗ України № 319 від 06.04.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом», «Національного консенсусу щодо ведення пацієнток з ендометріозом» (2015), рекомендаціям ESHRE «Менеджмент жінок з ендометріозом» (2015) здійснювалось лікування пацієнток.

Після ретельного обстеження та встановлення діагнозу виконувалась лікувально-діагностична гістероскопія.

Під внутрішньовенним наркозом, в асептичних умовах, після відповідної обробки зовнішніх статевих органів та піхви розчином Бетадину,

шийка матки фіксувалася кульовими щипцями за передню губу. Вимірювали довжину порожнини матки по зонду. Цервікальний канал розширювали розширниками Гегара до № 9,5. У порожнину матки вводили гістероскоп 26 Fr. Karl Storz-endoscope UP-210 SN: SQ 01490 (Німеччина).

Визначали форму порожнини матки, ступінь її деформованості. Виконували візуальний огляд маткових труб щодо їх вільності, оцінювали колір слизової, стан ендометрію. Після чого проводили забір матеріалу у вигляді тканини ендометрію з підлеглим міометрієм, що виконувалось монополярною петлею та оцінювали об'єм крововтрати. Фрагменти макропрепарату відправляли в патолого-анатомічне відділення КНП ХОР "ОКЛ" для гістологічного дослідження.

Далі проводилося консервативне лікування.

Оскільки ендометріоз розглядається як хронічне захворювання, терапія має бути спрямована на запобігання прогресування захворювання, покращення якості життя та повинна тривати до настання бажаної вагітності або менопаузи. Як медикаментозну терапію першої лінії ми застосовували пероральні та внутрішньоматкові прогестини, НППЗ та анальгетики.

Методика лікування жінок у різних досліджуваних групах також залежала від віку пацієнок: репродуктивного (25-34 років), пізнього репродуктивного (35-44 років) та перименопаузального (45-54 роки). Розподіл пацієнок за видом лікування викладено у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Розподіл обстежених жінок за видом лікування

Роки	1-а група (пацієнтки з аденоміозом I-II ступеня) n=38	2-а група (пацієнтки з аденоміозом I-II ступеня у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки) n=42	3-я група (пацієнтки з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки) n=39
25-34 роки	6 пацієнткам ПП (на 6 місяців) + НППЗ Лікувально-діагностична гістероскопія, біопсія ендометрію з підлеглим міометрієм, коагуляція ендометріюїдних гетеротопій.	5 пацієнткам ПП (на 6 місяців) + НППЗ Гістероскопія, абляція ендометрію / поліпектомія, коагуляція ендометріюїдних гетеротопій.	7 пацієнткам КОК 4 пацієнткам ВМС Лікувально-діагностична гістероскопія, біопсія ендометрію з підлеглим міометрієм, консервативна міомектомія.
35-44 роки	18 пацієнткам ПП (на 6 місяців) + НППЗ потім ВМС Лікувально-діагностична гістероскопія, біопсія ендометрію з підлеглим міометрієм, коагуляція ендометріюїдних гетеротопій.	17 пацієнткам ПП (на 6 місяців) + НППЗ потім ВМС (15 пацієнткам) Гістероскопія, абляція ендометрію / поліпектомія, коагуляція ендометріюїдних гетеротопій (15 пацієнткам); Лапароскопія, гістеректомія (2 пацієнткам).	6 пацієнткам КОК 9 пацієнткам ВМС Лікувально-діагностична гістероскопія, біопсія ендометрію з підлеглим міометрієм, консервативна міомектомія.
45-54 роки	14 пацієнткам ПП (на 6 місяців) Лікувально-діагностична гістероскопія, біопсія ендометрію з підлеглим міометрієм, коагуляція ендометріюїдних гетеротопій.	20 пацієнткам ПП (на 6 місяців) потім ВМС (16 пацієнткам). Гістероскопія, абляція ендометрію / поліпектомія, коагуляція ендометріюїдних гетеротопій (16 пацієнткам); Лапароскопія, гістеректомія (4 пацієнткам).	13 пацієнткам ВМС Лікувально-діагностична гістероскопія, біопсія ендометрію з підлеглим міометрієм, консервативна міомектомія.

Пероральні прогестини (ПП) безпосередньо впливають на ендометрію, викликаючи децидуалізацію клітин стромы та секреторну трансформацію епітеліальних клітин ендометрію, що веде до атрофії при використанні їх у безперервному режимі [74].

Як терапію першої лінії слід розглядати монотерапію одним з традиційних прогестинів, таких як медроксипрогестерон, ципротерон, норетистерон, дієногест у режимах та дозуваннях, передбачених інструкцією для медичного застосування.

Дієногест має потужну антипроліферативну дію, спрямовану на ендометрій, а також антиангіогенний, протизапальний та імуномодельючий ефект [7]. Перевагою цього прогестину вважають особливий механізм блокування овуляції, спрямований на апоптоз гранульозних клітин зростаючого фолікула; слабкий центральний ефект (інгібування синтезу фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів) і помірне зниження продукції естрадіолу, рівень якого знаходиться в межах терапевтичного вікна, що дозволяє уникнути розвитку симптомів естрогенного дефіциту при збереженні вираженого антипроліферативного ефекту. Прийом дієногесту здійснювався щоденно у дозі 2 мг за схемою, наведеною у таблиці 2.3.

Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) може бути ефективною терапією ендометріозу, що значно знижує дисменорею та тазовий біль, не пов'язаний з МЦ, а також тяжку диспареунію [10].

Комбіновані оральні контрацептиви (КОК) широко застосовуються для профілактики виникнення гіперпластичних процесів. Це є практичною перевагою КОК разом із контрацептивним захистом та безпечністю тривалого застосування [29].

Нестероїдні протизапальні (НПЗ), протиревматичні засоби та анальгетики призначались у комплексній терапії пацієнткам усіх досліджуваних груп, оскільки можуть призначатись як терапія першої лінії при болю, спричиненому ендометріозом. Водночас їх використання підвищує вірогідність побічних ефектів з боку як шлунково-кишкової, так і серцево-

судинної систем, тому призначати ці препарати бажано короткими курсами [74, 10].

Ефективність проведеної терапії визначали на підставі порівняння результатів клініко-лабораторних, інструментальних методів та оцінки якості життя обстеження жінок через 6 та 12 місяців після основного курсу лікування.

2.4. Статистична обробка

Статистична обробка даних, отриманих в процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США) і програми Statistica 10.0 («StatSoft», США). Підпорядкування кількісних даних закону нормального розподілу оцінювалося за допомогою критерію Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk's W-test). У разі нормального розподілу були розраховані середнє значення та стандартна помилка середнього, у разі ненормального розподілу дані представлені у вигляді медіани, 25 та 75 перцентилей. Для оцінки даних з ознаками нормального розподілу був використаний однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшим міжгруповим порівнянням (post-hoc) з використанням тесту Тьюкі (post-hoc Tukey's). У разі ненормально розподілених даних використовували критерій Красскела-Уолліса (Kruskal-Wallis) з подальшим застосуванням непараметричного методу середніх рангів (Dunn test) для множинних порівнянь у разі виявлення достовірного впливу досліджуваного фактора. Оцінка значущості відмінностей ознак залежних угруповань із ознаками нормального розподілу проводилося за парним критерієм Стьюдента (t-критерій залежних вибірок). У разі ненормально розподілених даних використовували критерій Вілкоксону. Якісні дані представлялися у вигляді часток (%). Розраховувався 95% довірчий інтервал (ДІ) для частки методом Вілсона [Гржибовский А.М., 2016]. Порівняння якісних ознак в двох групах проводилось за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона. Відмінності визначали за рівня значущості $p \leq 0,05$.

Резюме.

У пацієнток з поєднанням аденоміозу та гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки достовірно частіше ніж у хворих на аденоміоз I-II ступеня діагностували запальні захворювання матки та її придатків (61,9% проти 36,8, $\chi^2_{1-2}=5,01$; $p_{1-2}=0,03$). Маткові кровотечі достовірно частіше турбували жінок з поєднанням аденоміозу та гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки та жінок лише з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки, порівняно з хворими на аденоміоз (52,6% проти 76,2 та 74,4%, відповідно, $\chi^2_{1-2}=4,87$; $p_{1-2}=0,03$ та $\chi^2_{1-3}=3,93$; $p_{1-3}=0,05$).

Надмірна маса тіла або ожиріння за класифікацією ІМТ найбільше була виявлена у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки - 24 (61,5%) обстежених, серед яких переважали хворі з III ступенем ожиріння (29,2%).

Матеріали цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Меліхова Т.В. Порівняльна характеристика патоморфологічних змін строми ендометрія і перехідної зони матки при аденоміозі та проліферативних процесах ендометрія. Одеський медичний журнал. 2018; 6(170):27-30.
2. Меліхова Т.В. Оптимізація методів діагностики у пацієнток з аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрію / Т. В. Меліхова // Науково-практична конференція студентів, молодих вчених та лікарів «КНІАСМ'19» м.Харків, 30-31 травня 2019 р., - Харків, 2019. – С. 89-90.
3. Меліхова Т.В. Значение гистероскопии в диагностике аденомиоза. В: Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 2(42): 96-100.
4. Меліхова Т. В. Значення прицільної біопсії міометрію для ранньої діагностики аденоміозу / Т. В. Меліхова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 29–31 січня 2019 р. / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2019. – С. 272–273.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТОК

3.1. Результати гормонального та імунологічного дослідження

При дослідженні гормонів гіпофізу було відзначено достовірне підвищення показника ФСГ у всіх групах порівняно з контрольною групою, але найбільша відмінність визначалася у пацієнток 3-ої групи ($8,9 \pm 0,9$ мМО/мл порівняно з $5,5 \pm 0,3$ мМО/мл, відповідно, $P_{3-4} < 0,001$). Рівень ЛГ у 1-ій групі був достовірно нижчим, ніж у контрольній ($6,9 \pm 0,9$ мМО/мл порівняно з $9,9 \pm 0,7$ мМО/мл, $P_{1-4} < 0,001$), але необхідно відзначити, що у пацієнток 3-ої групи рівень ЛГ перевищував контрольні показники, сягаючи $10,3 \pm 0,8$ мМО/мл, але це перевищення не було достовірним ($P_{3-4} = 0,98$) (табл. 3.1.)

Таблиця 3.1

Результати дослідження гормонів гіпофізу в обстежених жінок

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	$M \pm \sigma$ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Danna) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
ФСГ (мМО/мл)	1-а група	0,96; 0,15	$8,1 \pm 0,3^*$	$P_{1-2} = 0,002$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,04$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	<0,001
	2-а група	0,97; 0,28	$8,5 \pm 0,3^*$		
	3-я група	0,97; 0,34	$8,9 \pm 0,9^*$		
	4-а група	0,84; 0,06	$5,5 \pm 0,3$		
ЛГ (мМО/мл)	1-а група	0,97; 0,39	$6,9 \pm 0,9^*$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,98$	<0,001
	2-а група	0,99; 0,97	$7,9 \pm 0,7$		
	3-я група	0,93; 0,15	$10,3 \pm 0,8$		
	4-а група	0,87; 0,08	$9,9 \pm 0,7$		

При дослідженні рівня гормонів функціонального стану яєчників у обстежених жінок було відзначено достовірне підвищення рівня естрадіолу у жінок 1-ої групи ($2,16 \pm 0,1$ пг/мл порівняно з $1,24 \pm 0,11$ пг/мл у контрольній

групі, $P_{1-4}=0,002$), а також достовірне зниження показника у 3-ій групі ($0,41\pm 0,01$ нг/мл, $P_{3-4}=0,007$).

При визначенні рівня прогестерону в обстежених жінок, необхідно відмітити достовірне його підвищення лише в 3-ій групі ($3,70\pm 0,1$ нмоль/л порівняно з $2,15\pm 0,3$ нмоль/л у контрольній, $P_{3-4}<0,001$).

Таким чином, можна відзначити, що в жінок з гіперпластичними процесами ендометрію відбуваються достовірні зміни функціонального стану яєчників (табл.3.2)

Таблиця 3.2

Результати дослідження гормонів функціонального стану яєчників в обстежених жінок

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M \pm σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Danna) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Естрадіол (пг/мл)	1-а група	0,87; 0,0004	2,16 \pm 0,1* 2,2 (2,1; 2,2)	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄=0,002 P₂₋₃<0,001 P₂₋₄=1,0 P₃₋₄=0,007	<0,001
	2-а група	0,91; 0,002	1,26 \pm 0,1 1,3 (1,2; 1,3)		
	3-я група	0,92; 0,007	0,41 \pm 0,01* 0,41 (0,40; 0,42)		
	4-а група	0,89; 0,18	1,24 \pm 0,11		
Прогестерон (нмоль/л)	1-а група	0,93; 0,02	1,81 \pm 0,2 1,8 (1,7; 1,9)	P₁₋₂<0,001 P₁₋₃<0,001 P₁₋₄=1,0 P₂₋₃<0,001 P₂₋₄=0,14 P₃₋₄<0,001	<0,001
	2-а група	0,97; 0,25	2,82 \pm 0,3		
	3-я група	0,89; 0,001	3,70 \pm 0,1* 3,7 (3,6; 3,8)		
	4-а група	0,97; 0,86	2,15 \pm 0,3		

Дослідження рівня пролактину свідчило про достовірне підвищення рівня цього гормону у пацієток з аденоміозом та поєднанням аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію ($11,7\pm 1,5$ нг/мл та $10,3\pm 1,3$ нг/мл, відповідно у порівнянні з $6,8\pm 0,9$ нг/мл, $P_{1-4}<0,001$ та $P_{2-4}<0,001$, відповідно). Рівень тестостерону достовірно відрізнявся лише у пацієток 1-ої групи

($1,11 \pm 0,1$ нмоль/л порівняно з $0,51 \pm 0,2$ нмоль/л у контрольній групі, $P_{1-4} < 0,001$) (табл.3.3.)

Таблиця 3.3

Результати дослідження пролактину та тестостерону у обстежених жінок

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm\sigma$ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Danna) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Пролактин (нг/мл)	1-а група	0,94; 0,06	11,7 \pm 1,5*	P ₁₋₂ =0,07 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =1,0	<0,001
	2-а група	0,89; 0,0009	10,3 \pm 1,3 10 (9;11)		
	3-я група	0,97; 0,50	7,1 \pm 1,2		
	4-а група	0,92; 0,38	6,8 \pm 0,9		
Тестостерон (нмоль/л)	1-а група	0,92; 0,009	1,11 \pm 0,1* 1,1 (1,0; 1,2)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ =1,0 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ <0,001	<0,001
	2-а група	0,97; 0,24	0,93 \pm 0,1		
	3-я група	0,97; 0,31	0,91 \pm 0,2		
	4-а група	0,96; 0,75	0,51 \pm 0,2		

Було встановлено суттєве підвищення показників судинно-ендотеліального фактору роста порівняно з контрольною групою. Так, у групі поєднання аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію цей показник перевищував контрольні значення майже у 6 разів - $488,31 \pm 101,52$ пг/мл проти $75,3 \pm 18,75$ пг/мл ($P_{2-4} < 0,001$). Також було відзначено достовірне підвищення (у 5 разів) показників у групі аденоміозу: $433,42 \pm 98,24$ пг/мл ($P_{1-4} < 0,001$). Але у хворих з суто гіперпластичними процесами сировоткова концентрація VEGF визначалася низькою, порівняно з показниками попередніх груп ($P_{1-3} < 0,001$ та ($P_{2-3} < 0,001$) (табл.3.4). Таким чином, можна констатувати збільшення рівня VEGF від ізольованих форм (1-а та 3-я група) захворювання до поєднаної (2-а група).

Таблиця 3.4

Результати дослідження судинно-ендотеліального фактору росту VEGF в обстежених жінок

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Danna) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
VEGF (пг/мл)	1-а група	0,96; 0,20	433,42 ±98,24	P ₁₋₂ =0,41 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001 P ₃₋₄ =0,10	<0,001
	2-а група	0,97; 0,25	488,31 ±101,52		
	3-я група	0,93; 0,02	283,74 ±72,44 261,0(236,0; 320,5)		
	4-а група	0,93; 0,47	75,30 ± 18,75		

3.2. Результати гістологічного дослідження

Морфологічне дослідження проводили на кафедрі патологічної анатомії Харківської національного медичного університету МОЗ України.

У межах цього дослідження ми спробували оцінити можливості використання гістероскопії з морфологічним дослідженням біологічного матеріалу з метою удосконалення ефективності діагностики аденоміозу.

Попередньо всі діагнози були встановлені на підставі анамнезу та підтверджені даними ультразвукового методу дослідження. Усім пацієнткам було здійснене гістероскопічне оперативне втручання, першим етапом якого було проведення абляції гіперплазованого ендометрію, видалення поліпів, а також коагуляція ендометріюїдних осередків, з подальшим гістологічним дослідженням. Після проведення основної лікувальної маніпуляції проводився другий етап операції, описаний вище.

Клінічні діагнози й відповідні гістологічні висновки досліджуваного матеріалу були зафіксовані в журналах реєстрації гістероскопічних оперативних утручань відділення оперативний гінекології з малоінвазивними технологіями ХРПЦ, а також матеріалу біопсії та операційного матеріалу патологоанатомічного відділення КНП ХОР «ОКЛ».

Ми також провели гістологічну оцінку всього відібраного матеріалу, отриманого і на першому, і другому етапі оперативного втручання, і порівняли результати (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Підтвердження діагнозу на першому та другому етапах оперативного втручання

	I етап	II етап
Аденоміоз	12 (31,6%)	27 (71,1%)
Гіперпластичні процеси ендометрію	34 (80,6%)	15 (35,7%)

У ході проведеного аналізу результатів гістологічного дослідження відібраного матеріалу, отриманого на першому етапі оперативного лікування, виявлено, що у пацієток першої групи аденоміоз був підтверджений тільки в 12 (31,6%) випадках (з 38 передбачуваних), у той час як у пацієток другої групи гіперпластичні процеси ендометрію (поліпи, залозиста гіперплазія) і ендоцервіксу (поліпи) – у 34 (80,6%) випадках (з 42 передбачуваних).

В одному з випадків з передбачуваним поліпом цервікального каналу останній не був підтверджений, що пояснювалося, імовірно, виявленими при мікроскопічному дослідженні вибухаючими в просвіт наботовими кістами, що симулюють поліп. У спостереженні з лейоміомою матки без супутніх проліферативних процесів слизових оболонок матки остання, як і передбачуваний аденоміоз, гістологічним дослідженням була підтверджена.

При гістологічному дослідженні матеріалу, взятого для цього наукового дослідження на другому етапі операції у пацієток першої групи, аденоміоз був підтверджений у 27 (71,1%) випадках, що більш ніж удвічі більше порівняно з результатами першого етапу дослідження, що, швидше за все, пояснюється більш глибоким взяттям біологічного матеріалу, а саме прицільним забиранням міометрію. Однак, проліферативні процеси ендометрію і міометрію цим дослідженням підтверджені у пацієток другої групи лише в 15 (35,7%) випадках (з 42 передбачуваних), що менше кількості

випадків їх діагностики при рутинному дослідженні на 80,6%. Згаданий факт можна пояснити попереднім взяттям біологічного матеріалу (насамперед ендометрію) під час першого етапу гістологічного дослідження.

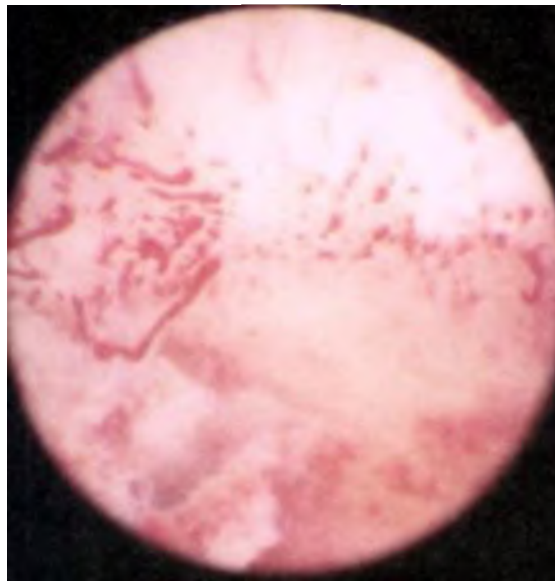


Рис. 3.1. Пацієнтка Н, 34 роки.

Історія хвороби № 9п875. Діагноз: Аденоміоз

Як видно з результатів нашого дослідження, патологічні стани слизової оболонки матки за допомогою гістероскопії діагностуються більш точно (що підтверджується висновками гістологічного дослідження), ніж аденоміоз, оскільки названий вище метод інструментального дослідження дозволяє переважно оглянути й оцінити стан слизових оболонок – ендocerвіксу й ендометрію. Однак, достовірно діагностувати наявність гетеротопних ендометріюїдних осередків в міометрії метод гістероскопії не дозволяє. Проте не можна недооцінювати діагностичну цінність гістероскопії у виявленні осередків внутрішнього ендометріозу тіла матки, точність його діагностики залежить від форми й ступеня поширення патологічного процесу. Крім того, точність діагностики підвищується при проведенні гістероскопії з біопсією міометрію.

Резюме. У всіх жінок при обстеженні було відзначено достовірне підвищення рівня ФСГ, але тільки в жінок з аденоміозом було відмічено достовірне зниження рівня ЛГ ($6,9 \pm 0,9$ мМО/мл, $P_{1-4} < 0,001$). У жінок з

гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки відбуваються достовірні зміни функціонального стану яєчників, а саме – зниження естрадіолу ($0,41 \pm 0,01$ пг/мл, $P_{3-4}=0,007$) та підвищення рівня прогестерону ($3,70 \pm 0,1$ нмоль/л, $P_{3-4} < 0,001$). При дослідженні пролактину та тестостерону ($11,7 \pm 1,5$ нг/мл та $1,11 \pm 0,1$ нмоль/л) відзначалося достовірне їх підвищення тільки у групі аденоміозу ($P_{1-4} < 0,001$).

У групі поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки показник судинно-ендотеліального фактору росту перевищував контрольні значенні майже у 6 разів - $488,31 \pm 101,52$ пг/мл проти $75,3 \pm 18,75$ пг/мл ($P_{2-4} < 0,001$). Також було відзначено достовірне підвищення (у 5 разів) показників у групі аденоміозу: $433,42 \pm 98,24$ пг/мл ($P_{1-4} < 0,001$). Але у хворих з суто гіперпластичними процесами та/або лейоміомою матки сировоткова концентрація VEGF визначалася низькою, порівняно з показниками попередніх груп ($P_{1-3} < 0,001$ та ($P_{2-3} < 0,001$).

Таким чином, з метою поліпшення ефективності діагностики аденоміозу необхідно враховувати показники VEGF та гормонального обстеження, а також для проведення диференціальної діагностики цього захворювання з патологічними змінами ендометрію у вигляді гіперплазії і поліпів ендометрію, які часто супроводжують внутрішній ендометріоз, необхідно використовувати гістероскопію з прицільною біопсією міометрія, особливо в сумнівних випадках і на ранньому етапі розвитку згаданого захворювання.

Матеріали цього розділу опубліковано у таких публікаціях:

1. Мелихова Т. В. Ранняя диагностика аденомиоза на основании иммунологического статуса пациенток / Т. В. Мелихова, Ю. И. Касторнова, И. Д. Кудин // Медицина XXI століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 23 листопада 2017 р. / Харківська медична академія післядипломної освіти. - Харків, 2017. - С. 64-65. (Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку).

2. Меліхова Т. В. Удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності лікування / Т. В. Меліхова // Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine: Conference Proceedings, Lublin, April 28–29, 2017. - Lublin, 2017. - С. 185-187.
3. Меліхова Т.В., Грищенко О.В., Лазуренко В.В., Сафонов Р.А., Алексеева О.С. Оптимізація діагностичних досліджень у пацієток з аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрію. Репродуктивна ендокринологія. 2020; 58:34-39.

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ЕЛАСТОГРАФІЇ В ДІАГНОСТИЦІ АДЕНОМІОЗУ

Грунтуючись на отриманих результатах, при виконанні соноеластографії у вікні інтересу формувалася колірна карта, яка накладалася на зображення у В-режимі. Жорсткіша тканина, що характеризується високими значеннями модуля Юнга, картувалася червоною колірною гаммою. Менш жорстка тканина з низькими значеннями модуля Юнга відображалася синьою колірною гаммою. Середнього ступеня жорсткості тканини картувалися зеленими і жовтими тонами.

Нами було досліджено пацієнок контрольної групи, тобто без патології ендометрію задля отримання показників середніх показників модуля Юнга. Дослідження проводили як у першу, так і другу фази менструального циклу (табл. 4. 1).

Таблиця 4.1

Значення модуля Юнга у жінок контрольної групи (n=10).

Менструальний цикл		Emean	Emax	SD
Перша фаза	Me	25,2	28,4	2,6
	LQ-UQ	17,9–34,1	20,9–43,5	1,5–6,4
Друга фаза	Me	24,7	29,1	2,1
	LQ-UQ	19,3–32,6	22,1–37,2	1,4–5,8

Таблиця 4.1. демонструє відсутність розбіжностей у показниках першої та другої фази менструального циклу. Таким чином, можна дійти висновку, що незмінений міометрій достовірно не змінює свою щільність протягом усього менструального циклу.

Незмінений міометрій у всіх пацієнок контрольної групи був представлений відтінками синього кольору, при цьому забарвлення було однорідним у 9 (90%) обстежених (рис. 4.1).

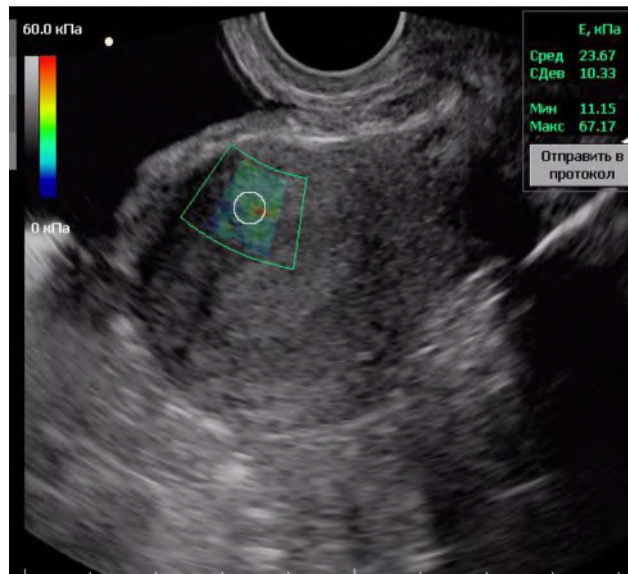


Рис.4.1. Пацієнтка М., 32 роки.

Історія хвороби № 9п926. Діагноз: Безпліддя трубного генезу.

При дослідженні пацієток першої групи з аденоміозом були виявлені такі зміни (табл. 4.2)

Таблиця 4.2

Значення модуля Юнга в жінок групи аденоміозу та контрольної групи

Групи		E_{mean}	E_{max}	SD
1-а група (n=38)	Me	57,7*	74,7*	6,5*
	LQ-UQ	15,6-133,9	19,9-112,8	1,8-18,3
4-а група (контрольна) (n=10)	Me	24,9	28,6	2,5
	LQ-UQ	19,3-32,6	22,1-37,2	1,4-5,8

* $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

У групі аденоміозу відзначалося достовірне збільшення медіани (Me) E_{mean} , яка становила 57,7 кПа при діапазоні від мінімального 15,6 до максимального 133,9 кПа і була достовірно вище показників контрольної групи – 24,7 кПа ($p < 0,05$). Медіана E_{max} становила 74,7 кПа (від 19,9 до 112,8 кПа), що достовірно відрізнялося від показників незміненого міометрію – 28,6

кПа ($p < 0,05$). Медіана середнього відхилення SD також достовірно відрізнялася від показника контрольної групи – 6,5 порівняно – 2,5 ($p < 0,05$) при розмаху діапазону від 1,8 до 18,3 порівняно з 1,4 до 5,8, відповідно.

Необхідно зазначити, що при еластографії колірна гама «зони інтересу» за наявності аденоміозу характеризувалася переважанням червоного, зеленого і жовтого кольорів (неоднорідне забарвлення на тлі підвищеної жорсткості), тоді як незмінений міометрій у всіх випадках карувався синім кольором (однорідне забарвлення на тлі нормативних значень модуля Юнга).

У пацієток першої групи міометрій забарвлювався відтінками червоного кольору в 31 (81,63%) випадку і відтінками жовтого кольору - в 3 (7,8%) випадків; у 23 (60,5%) випадках спостерігалось неоднорідне червоне забарвлення і в 14 (36,8%) - забарвлення було неоднорідним у відтінках червоно-жовто-світло-синього кольорів (рис. 4.2).

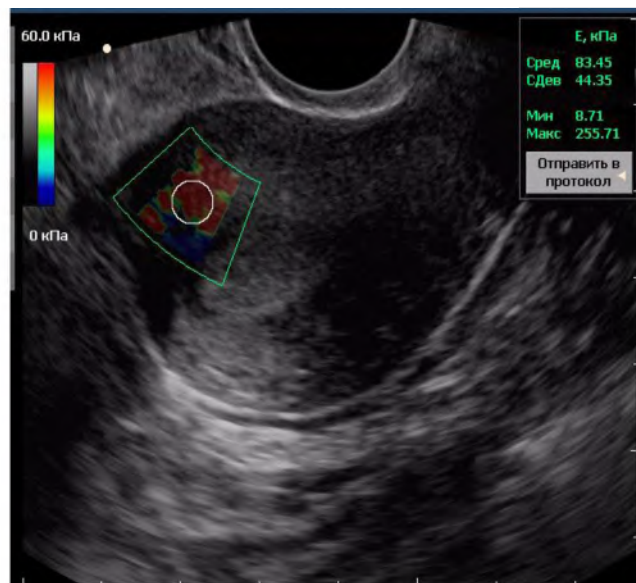


Рис. 4.2 Пацієтка Н, 35 років.

Історія хвороби № 9п712. Діагноз: Аденоміоз II ступеня

При дослідженні пацієток другої групи з поєднанням аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію були виявлені такі зміни (табл. 4.3)

Таблиця 4.3

Значення модуля Юнга в жінок групи поєднання аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію та контрольної групи

Групи		E_{mean}	E_{max}	SD
2-а група (n=42)	Me	70,9*	92,8*	10,2*
	LQ-UQ	19,7–281,3	28,7–300,0	2,4–27,5
4-а група (контрольна) (n=10)	Me	24,9	28,6	2,5
	LQ-UQ	19,3-32,6	22,1-37,2	1,4-5,8

* $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

У другій групі поєднання аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію відзначалося достовірне збільшення медіани (Me) E_{mean} , яка становила 70,98 кПа при діапазоні від мінімального 19,7 до максимального 281,3 кПа і була достовірно вище показників контрольної групи – 24,9 кПа ($p < 0,05$). Медіана E_{max} становила 92,8 кПа (від 28,7 до 300,0 кПа), що достовірно відрізнялося від показників незміненого міометрію – 28,6 кПа ($p < 0,05$). Медіана середнього відхилення SD також достовірно відрізнялася від показника контрольної групи – 10,2 порівняно – 2,5 ($p < 0,05$) при розмаху діапазону від 2,4 до 27,5 порівняно з 1,4 до 5,8, відповідно.

При виконанні еластографії пацієнткам другої групи в проекції міоматозного вузла частіше визначалося забарвлення у відтінках червоного - у 20(48,8%) випадках, жовтого – 6 (14,6%) і світло-синього - у 3 (7,3%) випадках; у 28 (68,3%) випадках спостерігалось неоднорідне червоне забарвлення і в 19 (46,3%) - забарвлення було неоднорідним у відтінках червоно-жовто-світло-синього кольорів (рис. 4.3).

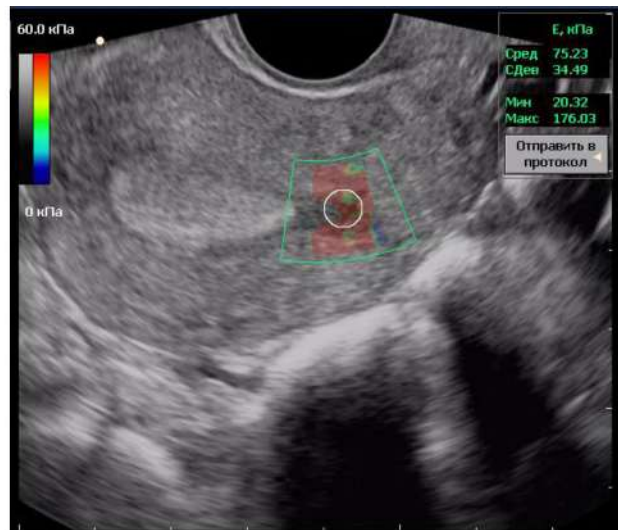


Рис.4.3. Пацієнтка Б, 42 роки.

Історія хвороби № 9п1041. Діагноз: Аденоміоз II ступеня у поєднанні з лейоміомою матки. Гіперплазія ендометрію.

При дослідженні пацієток третьої групи з гіперпластичними процесами ендометрію були виявлені такі зміни (табл. 4.4)

Таблиця 4.4

Значення модуля Юнга в жінок групи гіперпластичних процесів ендометрію та контрольної групи.

Групи		E_{mean}	E_{max}	SD
3-я група (n=39)	Me	103,6	106,5	13,6*
	LQ-UQ	43,5–258,9	56,4–283,2	1,3–35,9
4-а група (контрольна) (n=10)	Me	24,9	28,6	2,5
	LQ-UQ	19,3-32,6	22,1-37,2	1,4-5,8

* $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

У третьої групи з гіперпластичними процесами ендометрію відзначалося достовірне збільшення медіани (Me) E_{mean} , яка становила 103,6 кПа при діапазоні від мінімального 43,5 до максимального 258,9 кПа і була достовірно вище показників контрольної групи – 24,9 кПа ($p < 0,05$). Медіана E_{max} становила 106,5 кПа (від 56,4 до 283,2 кПа), що достовірно відрізнялося від показників незміненого міометрію – 28,6 кПа ($p < 0,05$). Медіана середнього відхилення SD також достовірно відрізнялася від

показника контрольної групи – 13,6 порівняно – 2,5 ($p < 0,05$) при розмаху діапазону від 1,3 до 35,9 порівняно з 1,4 до 5,8, відповідно.

У третій групі в проекції лейоматозного вузла частіше визначалося забарвлення у відтінках червоного - у 22 (56,4%) випадках, жовтого - 8 (20,5%) і світло-синього - у 6 (15,4%) випадках, кольорів на тлі синього міометрію; неоднорідне забарвлення міоматозних вузлів виявлене в 31 (79,5%), однорідне забарвлення - у 7 (17,9%) випадків (рис.4.4).

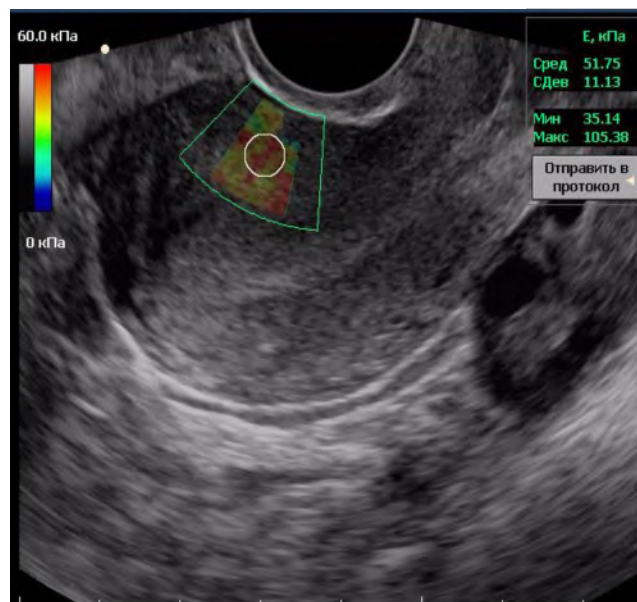


Рис.4.4. Пацієнтка Ш, 41 рік.

Історія хвороби № 9п985. Діагноз: Гіперплазія ендометрію. Лейоміома матки.

При виконанні еластографії зсувної хвилі виявлені достовірні відмінності за кольором картування міометрію між пацієнтками першої, третьої і контрольної груп ($p < 0,001$).

Відомо, що для аденоміозу характерні зміни структури міометрію, а саме ріст вогнищ аденоміозу усередині міжфасціальних шарів сполучної тканини, між пучками гіпертрофованої гладкої мускулатури клітини. Вони супроводжуються гіперемією міометрію, лімфостазом, набряком периваскулярної тканини міометрію і лейоміоматозом перифокальної гіперплазії міометрію навколо вогнищ аденоміозу [2,4]. Усі ці порушення в ультраструктурі тканини супроводжуються зміною жорсткості міометрію, які можна виявити за допомогою ультразвукової еластографії.

У таблиці 4.5 представлено порівняння значень модуля Юнга у групах досліджуваних жінок. Привертає увагу достовірною ($P_{1-3} < 0,001$) різниця у показниках E_{mean} 1-ї та 3-ї груп ($57,66 \pm 32,56$ та $103,62 \pm 41,78$, відповідно). Розглядаючи показник E_{max} можемо відмітити достовірну різницю з групою контролю ($28,60 \pm 4,60$) у жінок 2-ї та 3-ї груп ($92,85 \pm 40,83$ та $106,55 \pm 58,14$, відповідно; $P_{2-4} < 0,001$, $P_{3-4} < 0,001$). Показник SD контрольної групи ($2,54 \pm 1,45$) також достовірно відрізнявся від отриманих даних жінок 2-ї та 3-ї груп ($10,20 \pm 5,05$ та $13,69 \pm 4,92$ відповідно; $P_{2-4} < 0,001$, $P_{3-4} < 0,001$).

Таблиця 4.5

Порівняння значень модуля Юнга в групах досліджуваних жінок

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M \pm σ (Me) (LQ-UQ)	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
E_{mean}	1-а група	0,91; 0,004	57,66 \pm 32,56	$P_{1-2}=0,70$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4}=0,04$ $P_{2-3}=0,01$ $P_{2-4}=0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	<0,001
	2-а група	0,97; 0,24	70,93 \pm 40,44		
	3-я група	0,98; 0,82	103,62 \pm 41,78		
	4-а група	0,89; 0,16	24,90 \pm 3,70		
E_{max}	1-а група	0,92; 0,007	74,71 \pm 28,29	$P_{1-2}=0,51$ $P_{1-3}=0,09$ $P_{1-4}=0,01$ $P_{2-3}=1,0$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	<0,001
	2-а група	0,96; 0,16	92,85 \pm 40,83		
	3-я група	0,97; 0,48	106,55 \pm 58,14		
	4-а група	0,97; 0,88	28,60 \pm 4,60		
SD	1-а група	0,86; 0,0003	6,50 \pm 4,30	$P_{1-2}=0,02$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4}=0,11$ $P_{2-3}=0,07$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	<0,001
	2-а група	0,96; 0,17	10,20 \pm 5,05		
	3-я група	0,98; 0,78	13,69 \pm 4,92		
	4-а група	0,76; 0,005	2,54 \pm 1,45		

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Виділені жирним шрифтом зміни при $p < 0,05$, які вважали достовірними.

Резюме. Виявлені достовірні відмінності під час проведення еластографії зсувної хвилі між пацієнтками з аденоміозом I-II ступеня, поєднанням аденоміозу з ГПЕ та/або лейоміомою матки і пацієнтками без патології ендометрію свідчать про те, що цей малоінвазивний та доступний метод може бути рекомендованим для використання в практичній діяльності з метою підвищення точності діагностики аденоміоза та гіперпластичних процесів ендометрію на передопераційному етапі.

Матеріали даного розділу опубліковано в таких публікаціях:

1. Лазуренко В. В., Меліхова Т.В. Роль ультразвукової еластографії зсувної хвилі в діагностиці аденоміоза та/або гіперпластичних процесів ендометрія. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5(6): 129-135.

РОЗДІЛ 5

**МОРФОЛОГІЧНЕ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ЗРАЗКІВ ТКАНИН ЕНДОМЕТРІЮ З ПІДЛЯГАЮЧИМ МІОМЕТРІЄМ
ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП**

5.1. Результати дослідження фрагментів ендометрію з підлягаючим міометрієм в жінок з аденоміозом I–II ступеня

У I досліджуваній групі за наявності аденоміозу товщина еутопічного ендометрію сягала 3–15 мм. Ендометрій відповідав переважно фазі проліферації (рис. 5.1) або ранній стадії фази секреції. Дещо гіпертрофовані залози у помірній кількості.

У ранній стадії фази проліферації залози мають вигляд прямих або трохи звивистих трубочок з вузьким просвітом, контури залоз круглясті або овальні. Епітелій залоз однорядний низький циліндричний, ядра овальні, розташовані біля основи клітин інтенсивно забарвлені гематоксиліном. У пізній стадії фази проліферації залози набувають звивистих, іноді штопороподібних обрисів з дещо розширеним просвітом. Епітелій стає високим призматичним, відзначається велика кількість мітозів. Ядра знаходяться на різному рівні. Визначається помірна кількість цитогенної строми.

У ранню стадію фази секреції (рис. 5.2) спостерігається субнуклеарна вакуолізація з поступовим відтискуванням ядра в апікальні відділи клітин, унаслідок чого ядра знаходяться на одному рівні.

У базальному відділі залози оточені стромою з великою кількістю клітин. У стромі нижньої третини, а подекуди 1/2 шару ендометрію колагенові волокна виявлялися дифузно у помірній кількості, подекуди – у значній кількості. Окрім строми, колагенові волокна виявлялися за ходом базальних мембран залоз і судин.

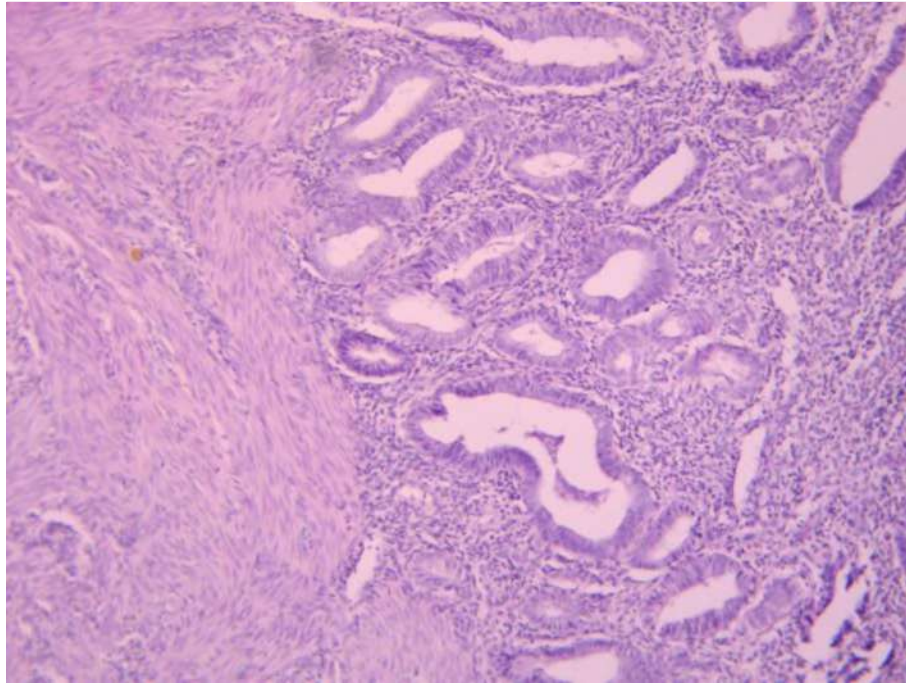


Рис. 5.1. Ендометрій, фаза проліферації; перехідна зона чітка. Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 100$.

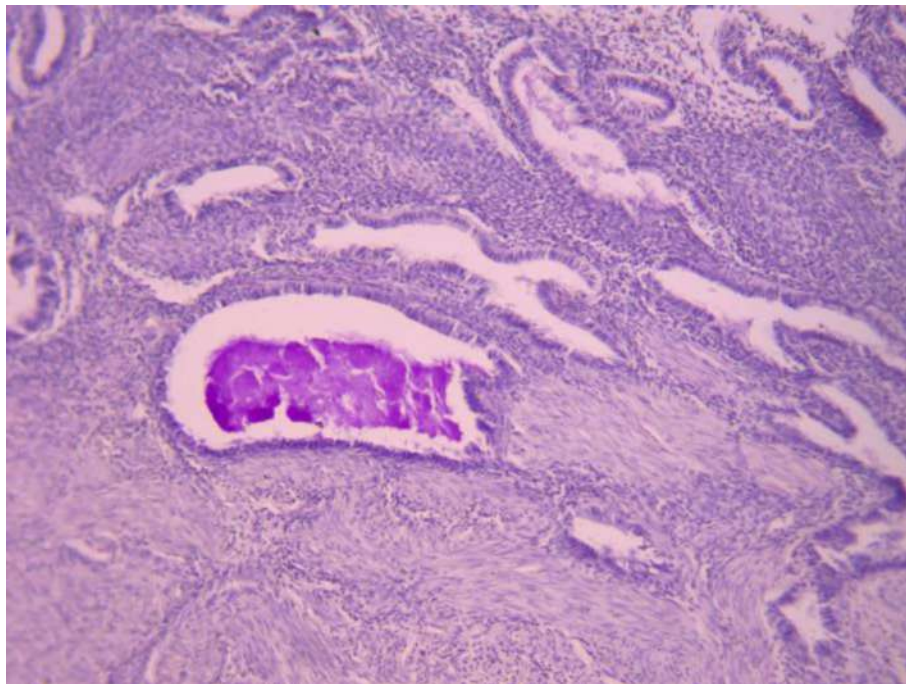


Рис. 5.2. Ендометрій, фаза секреції. Субнуклеарна вакуолізація у переважній кількості залоз, накопичення слизу в просвітах окремих залоз. PAS-реакція, $\times 100$.

Перехідна зона між ендо- і міометрієм чітка, «зазубрена» за рахунок занурення ендометрію в міометрій по міжфасцикулярних просторах сполучної тканини. У міометріальній частині перехідної зони колагенові волокна оточували пучки дещо потовщених гладком'язових волокон.

Осередки аденоміозу представлені ендометріальними залозами, оточеними стромою ендометріального походження (рис. 5.3.а), б)). Залозисті структури різної форми й розміру, вкриті циліндричним епітелієм ендометріального типу без ознак функціональної активності або зі слабо вираженими проліферативними змінами.

Строма ектопічних осередків складалася з фібробластоподібних клітин з різним вмістом колагенових волокон, гістіоцитів, лімфоцитів. Клітини розташовані щільно одна до одної. Судинний компонент у більшості випадків представлений судинами мікроциркуляторного русла з явищами стазу. В кількісному співвідношенні в одних ендометріюїдних гетеротопіях цитогенна строма переважала над залозистим компонентом, в інших – мала вид вузької смужки навколо залоз.

В еутопічному ендометрії, що відповідав фазі проліферації, як в епітелії залоз, так і в клітинах строми, виявлялася частково слабка («+»), частково помірна («++») (за інтенсивністю забарвлення) позитивна реакція маркера проліферації Ki-67. В ендометрії ранньої стадії фази секреції маркер інтенсивності такої реакції була слабкою («+»), у деяких випадках відсутня («-»). У середньому експресія цього маркера в ядрах епітеліальних клітин залоз становила $8,3 \pm 0,03$, у клітинах цитогенної строми $4,8 \pm 0,03$.

Частково помірна («++»), частково сильна («+++») позитивна реакція Ki-67 виявилася в ядрах епітеліальних клітин залоз осередків аденоміозу і у середньому експресія становила $12,2 \pm 0,03$, у клітинах цитогенної строми інтенсивність була слабкою («+») і у середньому експресія становила $1,9 \pm 0,02$ (рис. 5.4).

Також помірна («++») проліферативна активність (позитивна реакція Ki-67) визначається в окремих гладеньком'язових клітинах, розташованих

безпосередньо навколо осередків аденоміозу, у субмукозних відділах така є слабкою («+»).

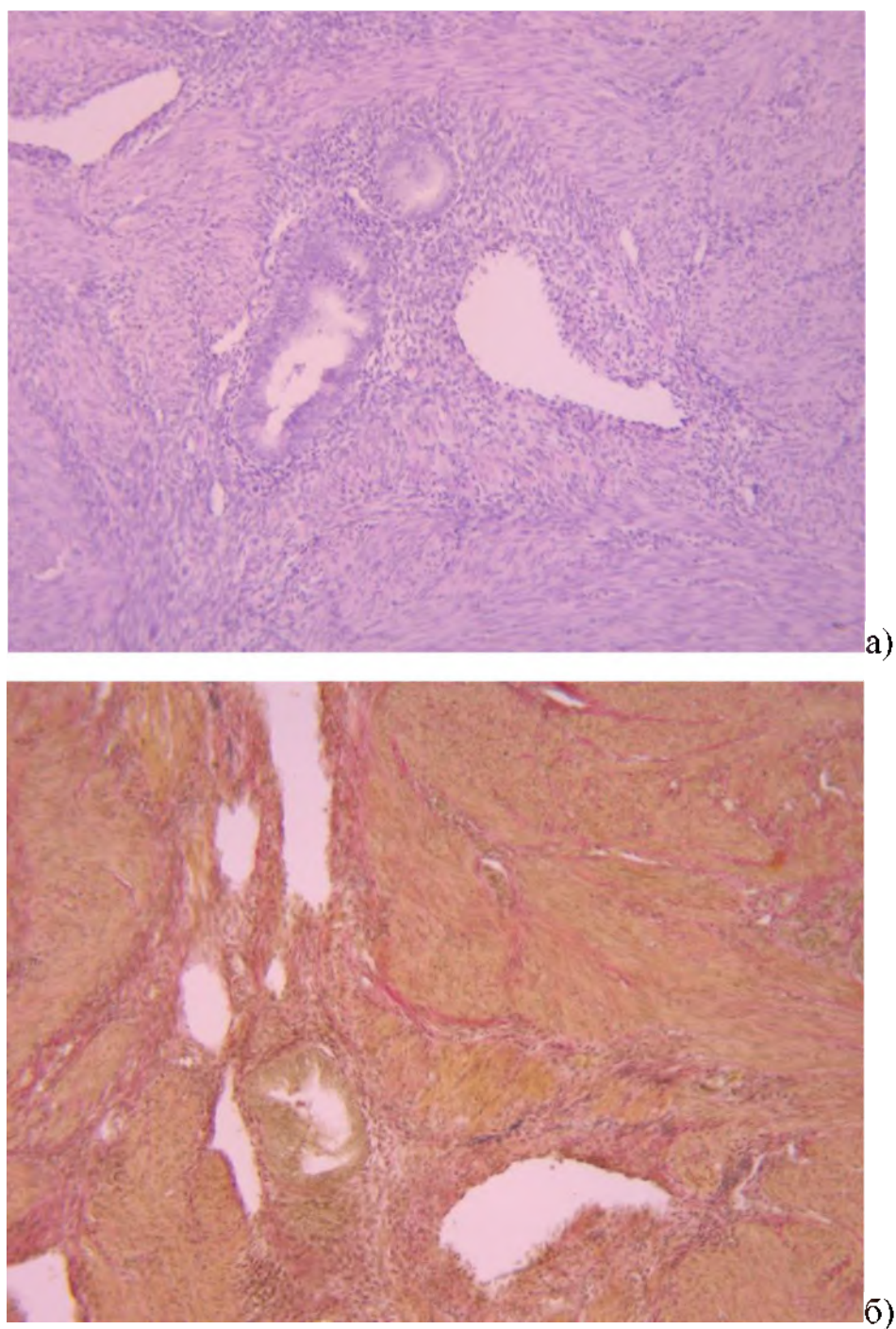


Рис. 5.3. Осередок ендометріозу. а) Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 100$; б) забарвлення пікрофуксіном за Ван Гізоном, $\times 100$.

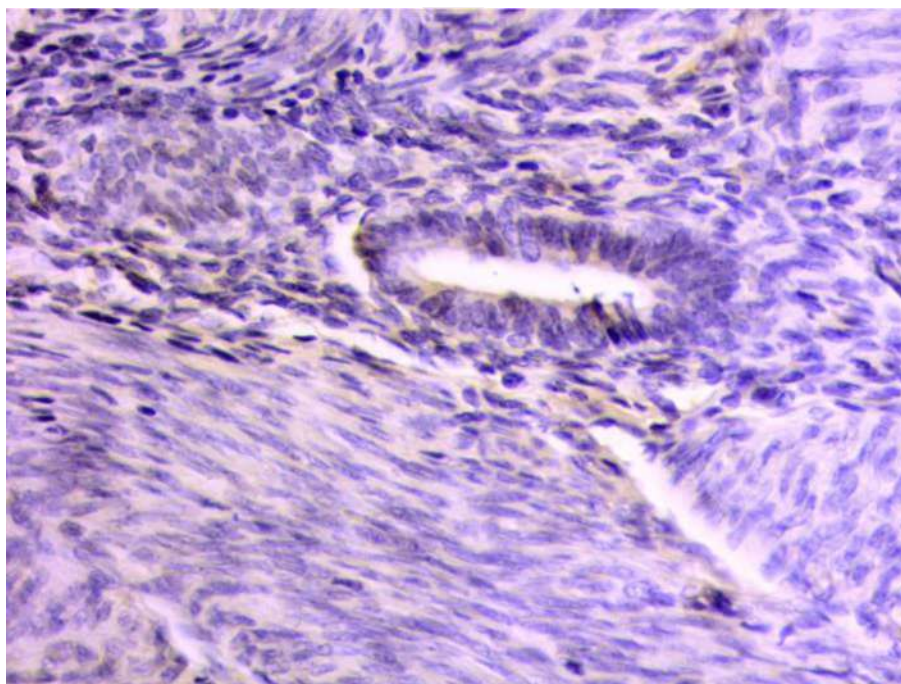


Рис. 5.4. Позитивна реакція Ki-67 в епітелії залоз осередку ендометріозу і в оточуючих окремих гладеньком'язових клітинах. Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до Ki-67, $\times 400$.

Позитивна реакція судинного ендотеліального фактора росту VEGF була виявлена в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу й базального шару ендометрію (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Експресія судинного ендотеліального фактора росту VEGF

	Площа експресії, M \pm m	Оптична щільність, M \pm m
Епітелій залоз осередків аденоміозу, I група	21,74 \pm 0,05	0,21 \pm 0,02
Епітелій залоз базального шару ендометрія, I група	6,65 \pm 0,01	0,22 \pm 0,001

При цьому більш виражене значення експресії було характерне для епітеліального компонента ендометріюїдних гетеротопій (рис. 5.5). У функціональному шарі ендометрію експресія цього маркера відсутня.

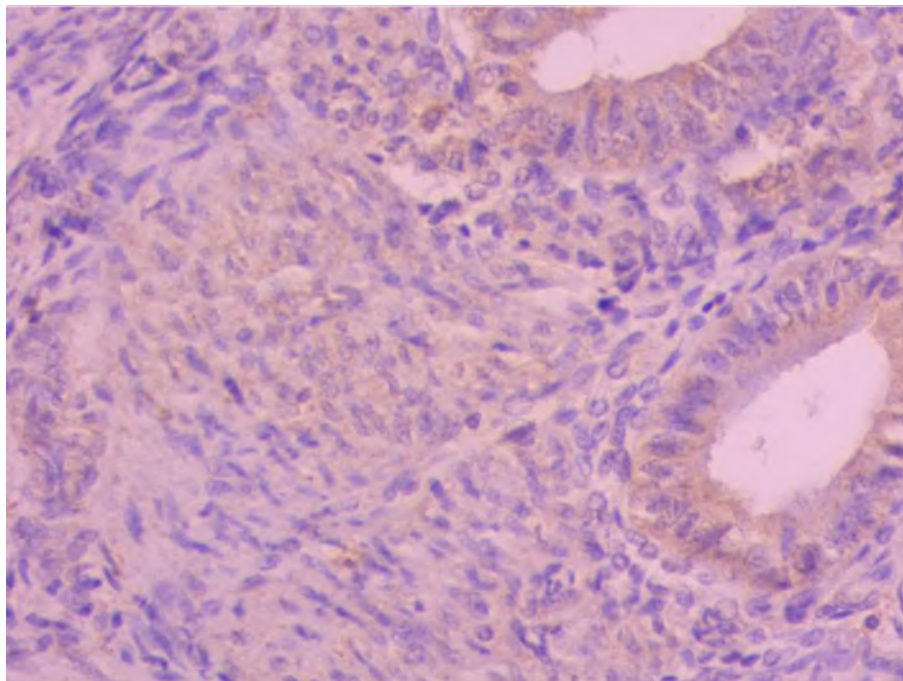


Рис. 5.5. Позитивна реакція VEGF переважно в епітеліоцитах залоз осередків аденоміозу. Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до VEGF, $\times 400$

Що стосується базального шару ендометрію, значення експресії судинного ендотеліального фактора росту було трохи вище в ділянках, що мають тенденцію до інвагінації у підлягаючий міометрій (рис. 5.6).

Експресія CD34 виявлялася позитивною інтенсивною («+++») реакцією в ендотелії спіральних артерій, в капілярах і клітинах строми ендометрію і міометрію (рис. 5.7) і в осередках ендометріозу (рис. 5.8).

При імуногістохімічній реакції на гладеньком'язовий актин у перехідній зоні позитивну реакцію помірного («++») та інтенсивного («+++») ступеня виявляють клітини гладеньких м'язів (рис. 5.9), також більш інтенсивна в ділянках з тенденцією до інвагінації ендометрію у підлягаючий міометрій. Навколо осередків ендометріозу реакція на SMA також виявлялась як

переважно помірної («++») та подекуди інтенсивної («+++») (рис. 5.10).

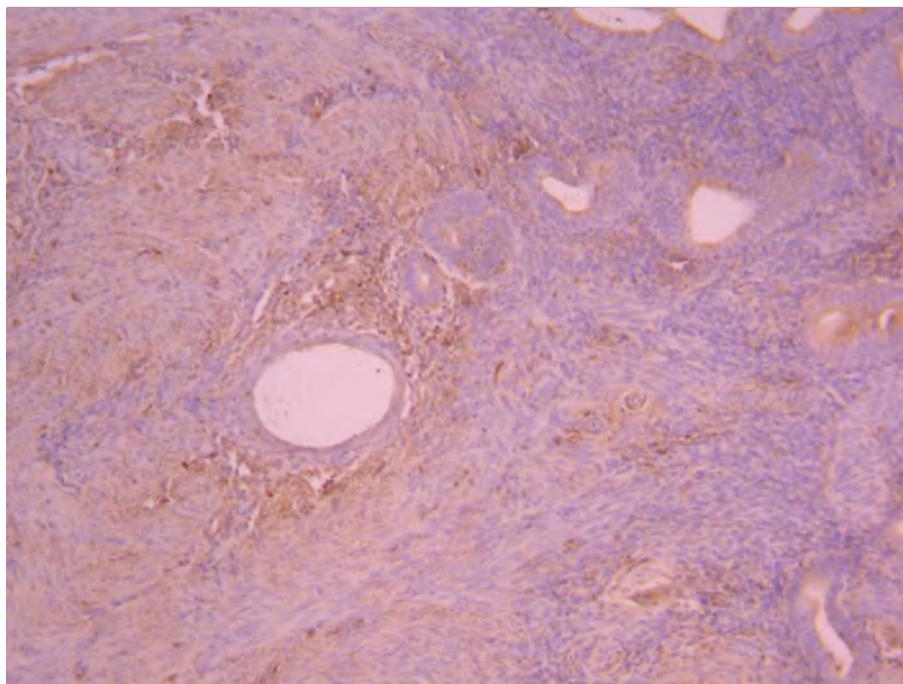


Рис. 5.6. Позитивна реакція VEGF у базальному шарі ендометрію, більш інтенсивна в ділянках з тенденцією до інвагінації у підлягаючий міометрій. Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до VEGF, $\times 100$.

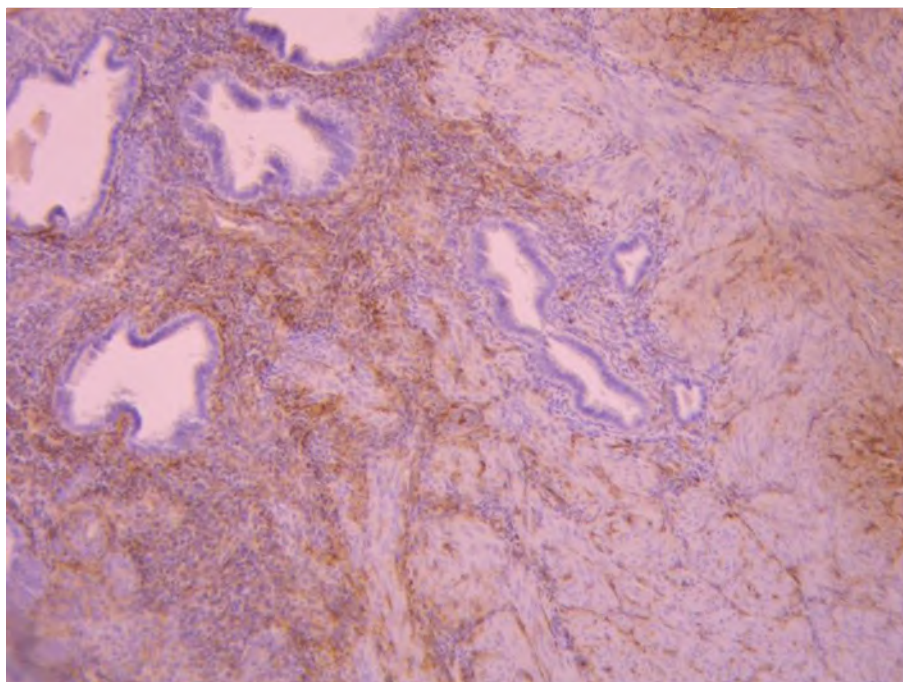


Рис. 5.7. Експресія CD34 у структурних елементах перехідної зони. Імуногістохімічна реакція з CD34, $\times 100$

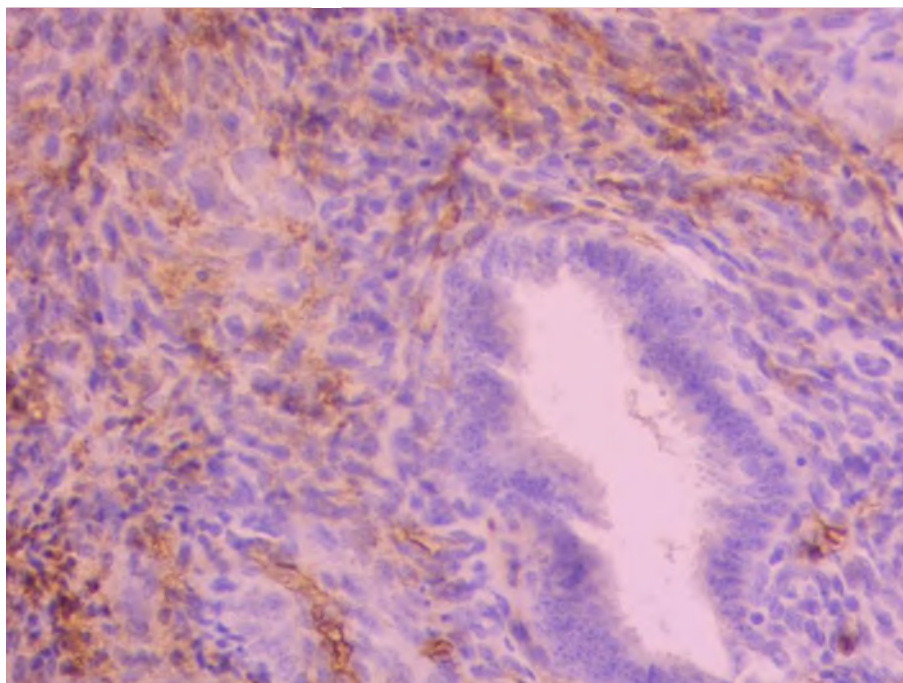


Рис. 5.8. Експресія CD34 в осередку ендометріозу. Імуногістохімічна реакція з CD34, $\times 400$

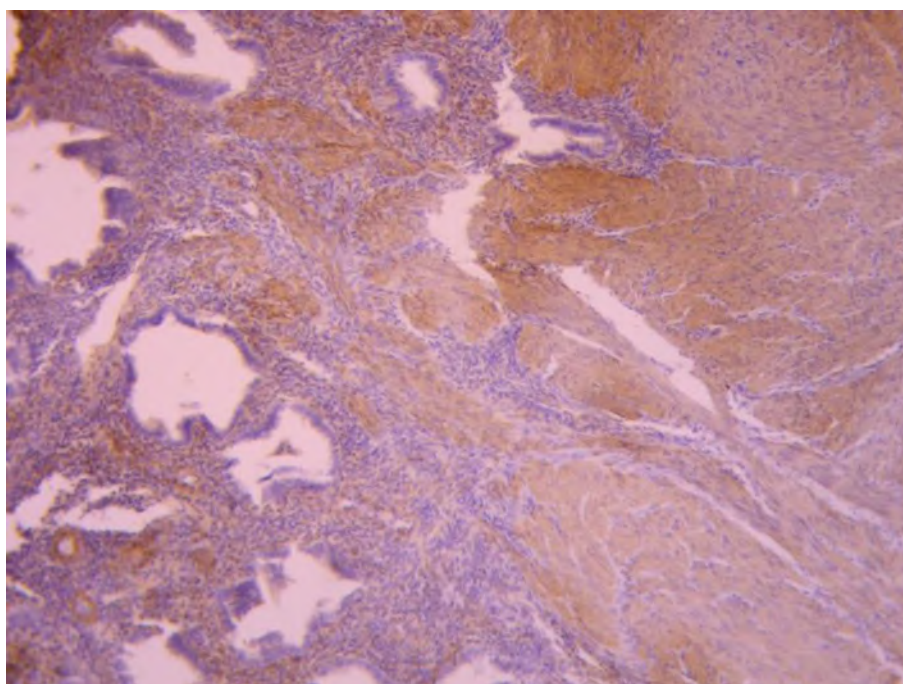


Рис. 5.9. Позитивна реакція на гладеньком'язовий актин помірного та інтенсивного ступеня у перехідній зоні, більш інтенсивна в ділянках з тенденцією до інвагінації ендометрію у підлягаючий міометрій. Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до SMA, $\times 100$.

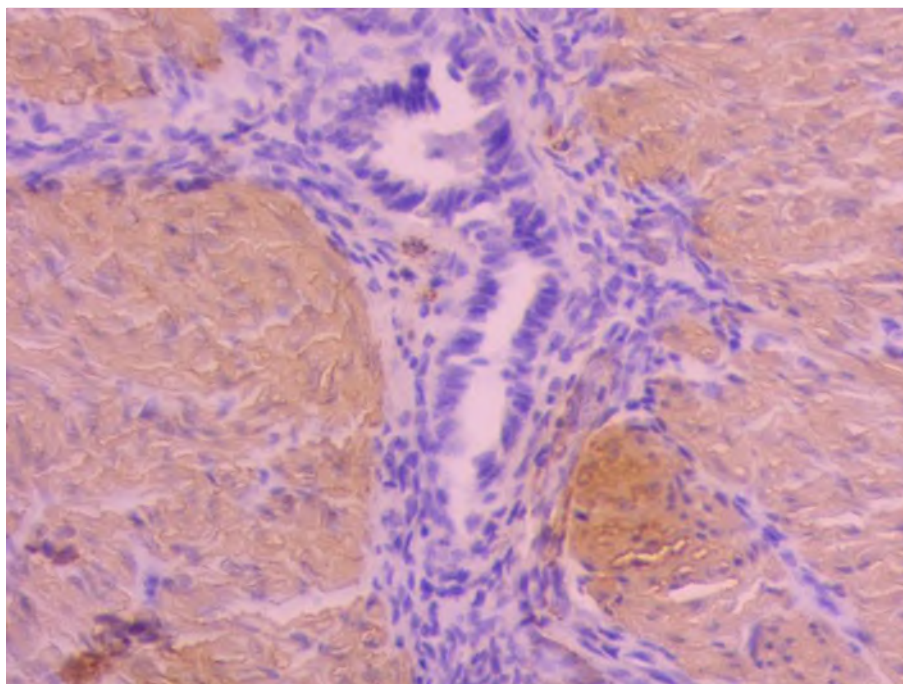


Рис. 5.10. Позитивна реакція на гладеньком'язовий актин переважно помірного та осередково інтенсивного ступеня навколо фокусу аденоміозу. Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до SMA, $\times 400$.

Експресія Bcl-2 в еутопічному ендометрії переважно помірна («+++»), частково – сильна («++++»), в ектопічних осередках – сильна («++++») (рис. 5.11), більш інтенсивна в епітеліальних клітинах залоз.

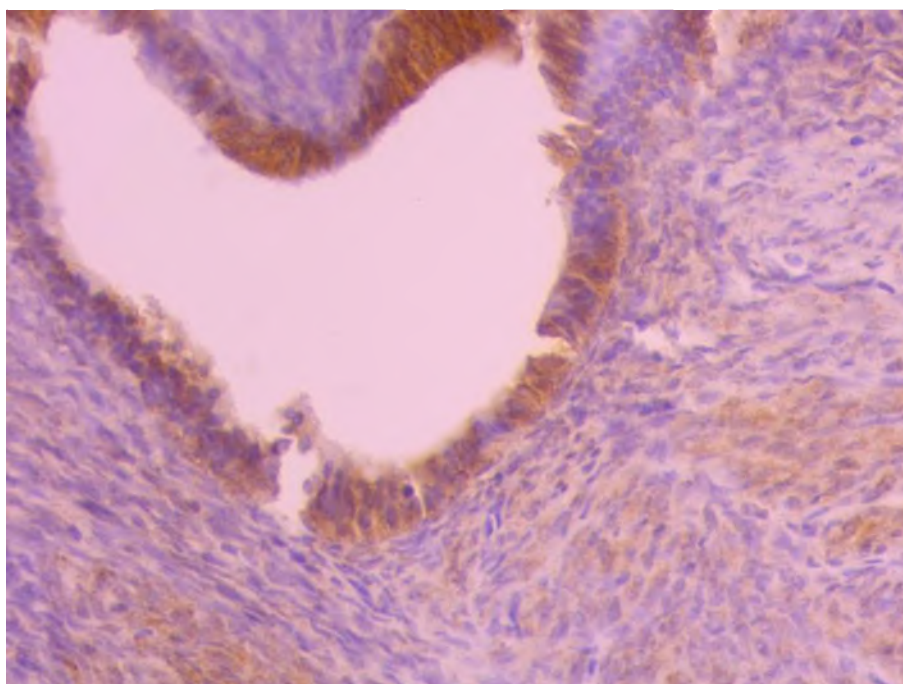


Рис. 5.11. Інтенсивна реакція з Bcl-2 в епітелії залози в осередку аденоміозу. Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до Bcl-2, $\times 400$

Ріст гетеротопічних осередків супроводжується втратою колагеновими

волокнами здатності сприймати забарвлення фуксином за ван Гізоном. Ці волокна мають вигляд «розчинених», «желатинізованих» і набувають характерного жовтожовтогарячого забарвлення, з вираженим повнокров'ям мікроциркуляторного русла міометрію, лімфостазом, набряком периваскулярної тканини міометрію, збільшенням навколо осередків ендометріозу кількості тканинних базофілів [15]. Проте в нашому дослідженні у випадках з аденоміозом цих ознак ми не спостерігали, відзначалося тільки осередкове порушення архітекtonіки пучків колагенових волокон, що свідчить про «спокійність» процесу або, скоріше за все, про збереженість захисної функції сполучнотканинних компонентів від інфільтруючого росту ендометрію в міометрій.

5.2. Результати дослідження фрагментів ендометрію з підлягаючим міометрієм у жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперплазією ендометрію

У II досліджуваній групі у жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію (поліпи ендометрію, залозиста гіперплазія ендометрію (у наших дослідженнях – проста форма гіперплазії без атипії)) товщина еутопічного ендометрію становить 12–18 мм. Гіперпластичний ендометрій містить численні нерівномірно розподілені залози різної форми й величини (рис. 5.12), деякі кістозно-розширені. Поліпи (залозисті, залозисто-фіброзні) спостерігалися як окремо, так і на фоні залозистої гіперплазії ендометрію. Розміри поліпів були різні, деякі сягали довжини 2,5 см. Залози також мали різну форму й величину, окремі – кістозно-розширені. Залозистий епітелій і стромальний компонент як за гіперплазії так і поліпів ендометрію, подібні до таких ендометрію стадії проліферації, за винятком залозисто-фіброзного поліпу, де строма фіброзована.

Як у залозистому, так і в стромальному компонентах спостерігали фігури мітозу. Перехідна зона «зазубрена» за рахунок занурення ендометрію в міометрій по міжфасцикулярних просторах сполучної тканини,

ендометріальні залози гіпертрофовані, у базальному відділі оточені стромою з великою кількістю клітин. У стромі нижньої третини, а подекуди 1/2 шару ендометрію колагенові волокна виявлялися дифузно у помірній кількості, подекуди – у значній кількості, особливо в поліпах, де колагенові волокна розташовані здебільшого у так званій ніжці.

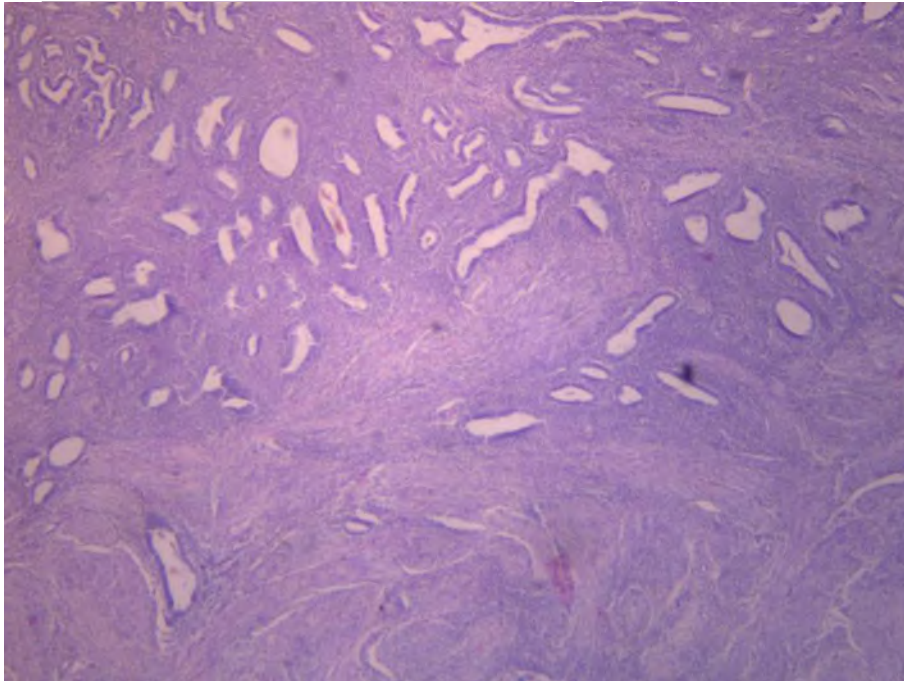


Рис. 5.12. Залозиста гіперплазія ендометрію, проста форма без атипії. Виражене занурення ендометрію в міометрій. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 40$

Також колагенові волокна виявлялися за ходом базальних мембран залоз і судин. У міометріальній частині перехідної зони колагенові волокна оточували пучки дещо потовщених гладком'язових волокон (рис. 5.13). Осередки аденоміозу представлені ендометріальними залозами, оточеними стромою ендометріального походження (рис. 5.14.а), б).

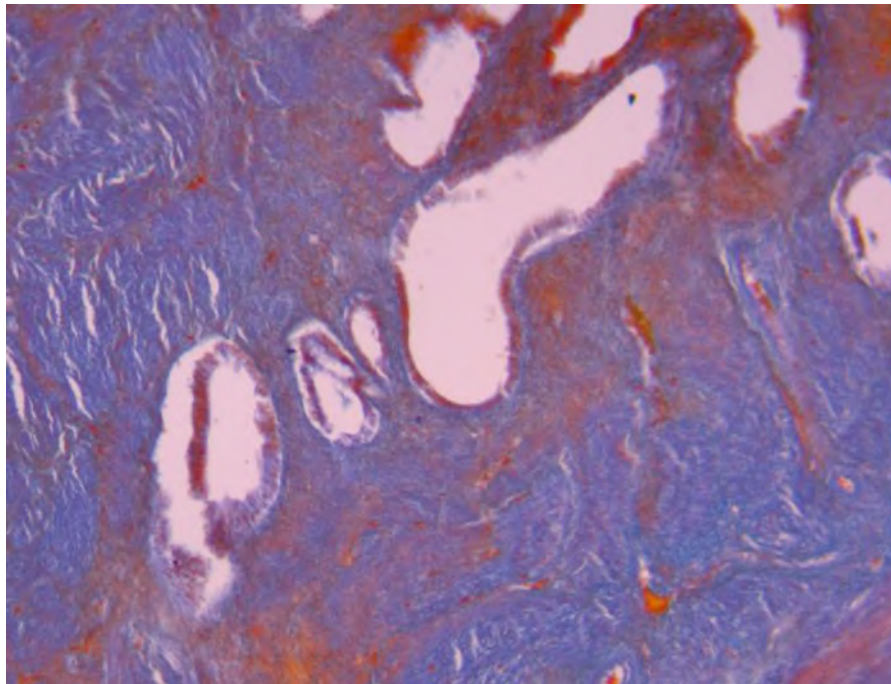


Рис. 5.13. Перехідна зона, значна кількість колагенових волокон. Забарвлення за Маллорі, $\times 100$

Залозисті структури мають різну форми і розміри, вкриті циліндричним епітелієм ендометріального типу без ознак функціональної активності або зі слабо вираженими проліферативними змінами.

Строма аденоміозу осередків складається з фібробластоподібних клітин з різним вмістом колагенових волокон, гістіоцитів, лімфоцитів. Клітини щільно розташовані по відношенню одна до одної. Судинний компонент у більшості випадків був представлений судинами мікроциркуляторного русла з явищами стазу. Цитогенна строма здебільшого переважає над залозистим компонентом, у деяких випадках має вигляд вузької смужки навколо залоз.

В еутопічному гіперпластичному ендометрії, як в епітелії залоз, так і в клітинах строми, переважно виявлялася слабка («+»), частково помірною («++») позитивна реакція Ki-67. У середньому експресія даного маркера в ядрах епітеліальних клітин залоз склала $6,2 \pm 0,02$, в клітинах цитогенної строми $4,4 \pm 0,02$.

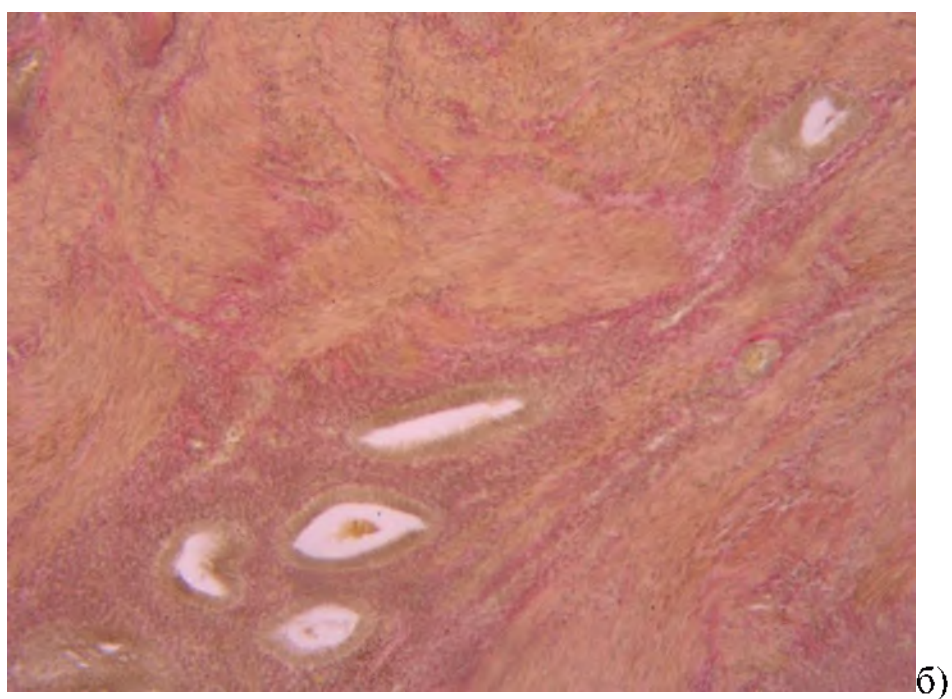
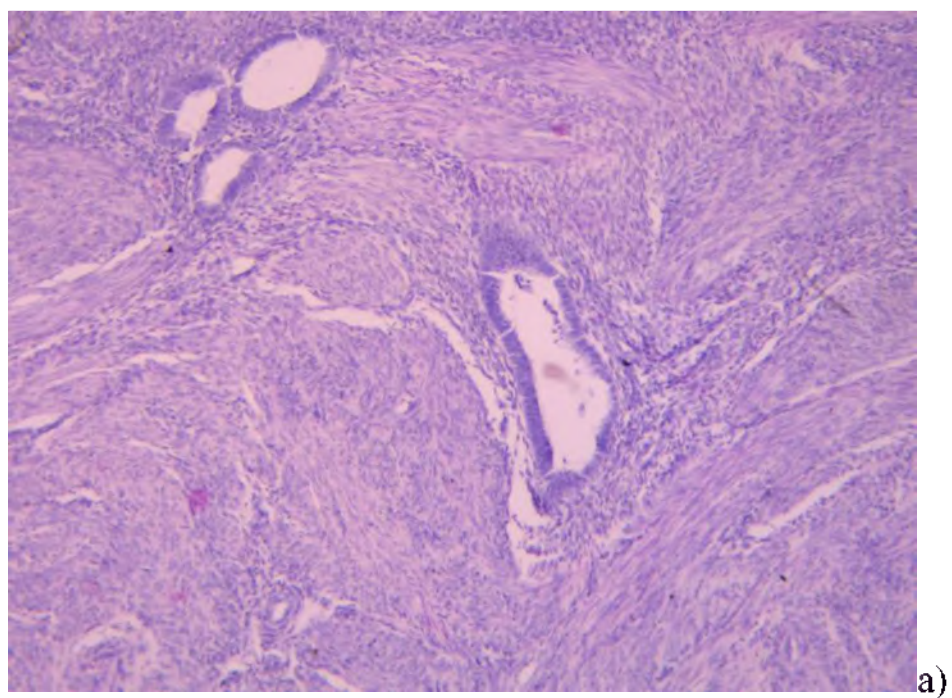


Рис. 5.14. Осередки аденоміозу. а) Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 100$; б) забарвлення пікрофуксіном за ван Гізоном, $\times 100$.

Частково помірна («++»), частково сильна («+++») позитивна реакція Ki-67 виявилася в ядрах епітеліальних клітин залоз осередків аденоміозу і в середньому експресія становила $11,7 \pm 0,02$, у клітинах цитогенної стромі інтенсивність була слабкою («+») і в середньому експресія становила $1,65 \pm 0,02$. В окремих гладеньком'язових клітинах, розташованих безпосередньо навколо осередків аденоміозу, визначається помірна («++») проліферативна активність (позитивна реакція Ki-67), у субмукозних відділах – слабка («+»).

Позитивна реакція судинного ендотеліального фактора росту була виявлена в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу й базального шару ендометрію (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Експресія судинного ендотеліального фактора росту

	Площа експресії, M±m	Оптична щільність, M±m
Епітелій залоз осередків аденоміозу, II група	$20,04 \pm 0,05$	$0,21 \pm 0,02$
Епітелій залоз базального шару ендометрію, II група	$5,25 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,001$

Отже, більш виражене значення експресії було характерне для епітеліального компонента ендометріюїдних гетеротопій. У функціональному шарі ендометрію експресія цього маркера була відсутня.

Що стосується базального шару ендометрію, значення експресії судинного ендотеліального фактора росту було трохи вище в ділянках, що мають тенденцію до інвагінації у підлягаючий міометрій (рис. 5.15).

Позитивна експресія судинного ендотеліального фактора росту була виявлена в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу і базального шару ендометрію у матеріалах I та II досліджуваних груп (жінки з аденоміозом I–II ступеня та жінки з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними

процесами ендометрію (поліп, гіперплазія ендометрію) відповідно).

При цьому більш виражене значення експресії було характерне для епітеліального компоненту ендометріюїдних гетеротопій (табл. 5.3). У функціональному шарі ендометрію експресія цього маркера була відсутня.

Таблиця 5.3

Експресія судинного ендотеліального фактору росту

	Площа експресії, M±m	Оптична щільність, M±m
Епітелій залоз осередків аденоміозу, I група	21,74±0,05 *	0,21±0,02 *
Епітелій залоз осередків аденоміозу, II група	20,04±0,05	0,21±0,02
Епітелій залоз базального шару ендометрію, I група	6,65±0,01 *	0,22±0,001 *
Епітелій залоз базального шару ендометрію, II група	5,25±0,01	0,22±0,001

Примітка: * $p < 0,001$ у порівнянні з II досліджуваною групою

Експресія CD34 виявлялася позитивною інтенсивною («+++») реакцією в ендотелії спіральних артерій, у капілярах і клітинах строми ендометрію і міометрію (рис. 5.16) і в осередках ендометріюзу.

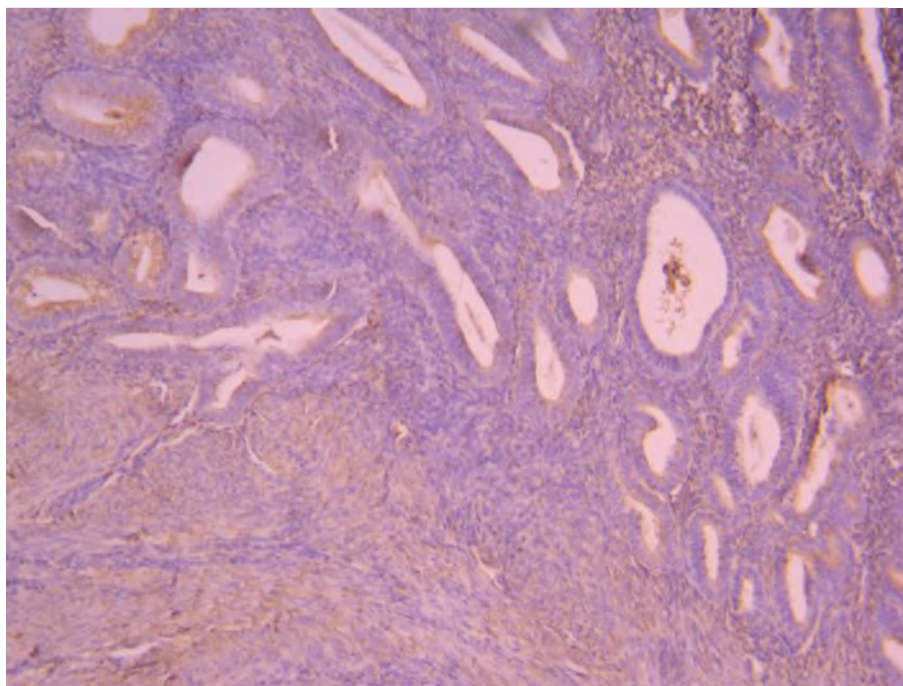


Рис. 5.15. Позитивна реакція VEGF у базальному шарі ендометрію, більш інтенсивна в ділянках з тенденцією до інвагінації у підлягаючий міометрій. Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до VEGF, $\times 100$.

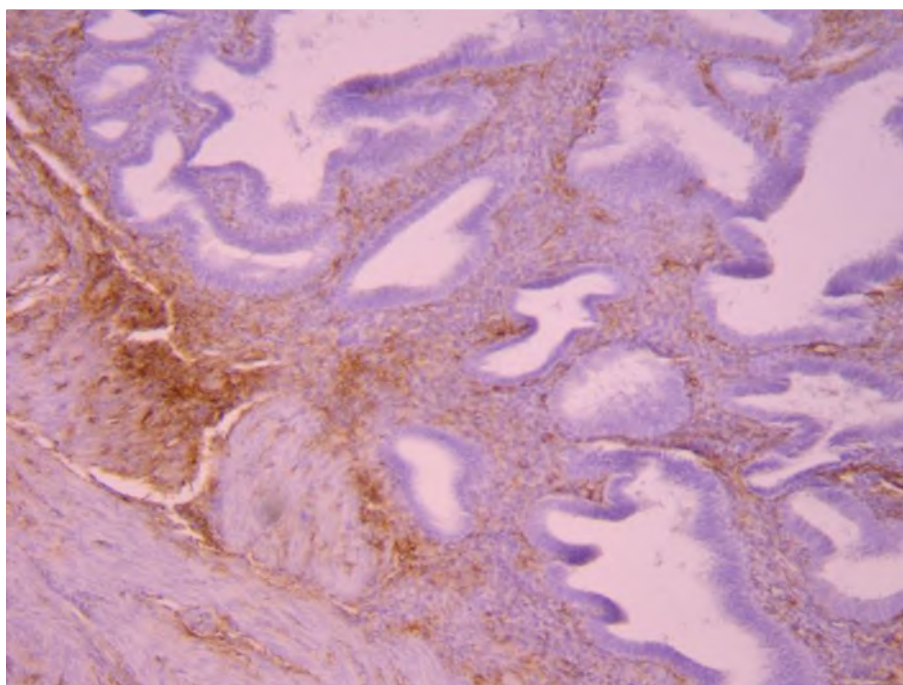


Рис. 5.16. Експресія CD34 у структурних елементах перехідної зони. Імуногістохімічна реакція з CD34, $\times 100$

Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до SMA у перехідній зоні, як і в попередній групі, виявляється як позитивна помірного («++») та інтенсивного («+++») ступеня в лейоміоцитах з більшою інтенсивністю в ділянках з тенденцією до інвагінації ендометрію у підлягаючій міометрії. Навколо осередків ендометріозу реакція на SMA також виявлялась як переважно помірна («++») та подекуди інтенсивна («+++»).

Експресія Bcl-2 в еутопічному гіперпластичному ендометрії частково помірна («++»), переважно – сильна («+++») (рис. 5.17), в ектопічних осередках – сильна («+++»), більш інтенсивна в епітеліальних клітинах залоз.

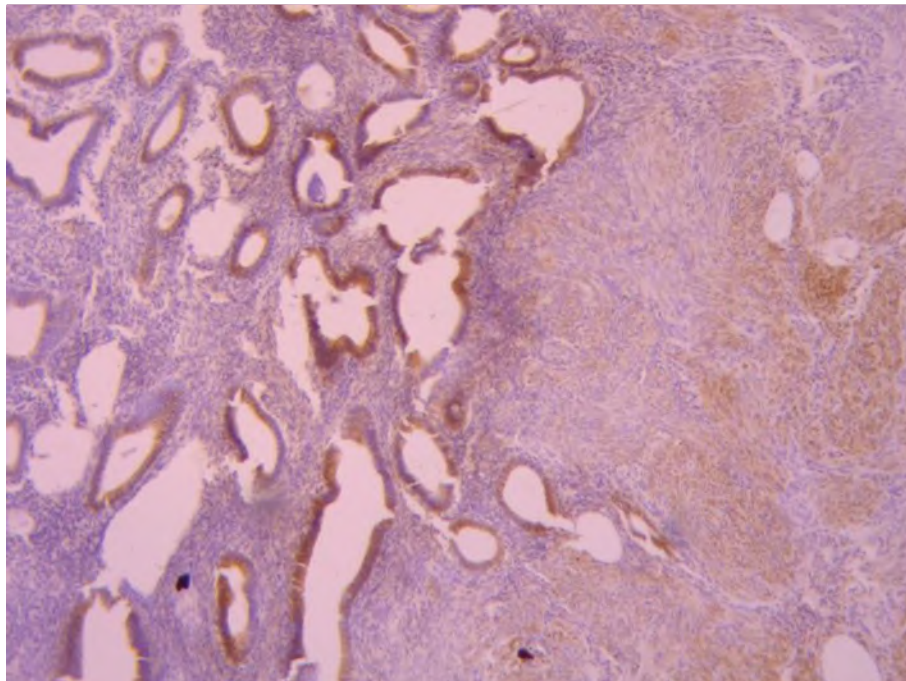


Рис. 5.17. Переважно інтенсивна реакція з Bcl-2 в епітелії залоз еутопічного гіперпластичного ендометрію. Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до Bcl-2, $\times 100$

5.3. Результати дослідження фрагментів ендометрію з підлягаючим міометрієм у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію

Гістологічна картина ендометрію жінок III групи (гіперпластичними процесами без аденоміозу, поліпами) подібна такій у жінок II групи (аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію).

Межа між ендометрієм і міометрієм досить чітка, колагенові волокна спостерігаються у невеликій кількості в стромі базальних відділів ендометрію, тобто в ендометріальній частині перехідної зони (рис. 5.18), а в поліпах колагенові волокна розташовані здебільшого у так званій ніжці у помірній кількості.

В еутопічному гіперпластичному ендометрії, як в епітелії залоз, так і в клітинах стромі, переважно виявлялася слабка («+»), частково помірною («++») позитивна реакція Ki-67. Експресія Ki-67 в ядрах епітеліальних клітин залоз у середньому становила $5,1 \pm 0,02$, у клітинах цитогенної стромі – $4,3 \pm 0,03$. У субмукозних зонах міометрію проліферативна активність (позитивна реакція Ki-67) слабка («+»).

Позитивна реакція судинного ендотеліального фактора росту не була виявлена ні в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу, ані базального шару ендометрію.

Експресія CD34 виявлялася позитивною слабкою («+») або помірною («++») реакцією в ендотелії спіральних артерій, у капілярах і клітинах стромі ендометрію і міометрію.

Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до SMA у лейоміоцитах перехідної зони виявляється як позитивна помірного («++») ступеня.

Експресія Vcl-2 в еутопічному гіперпластичному ендометрії частково помірна («++»), переважно – сильна («+++»), більш інтенсивна в епітеліальних клітинах залоз.

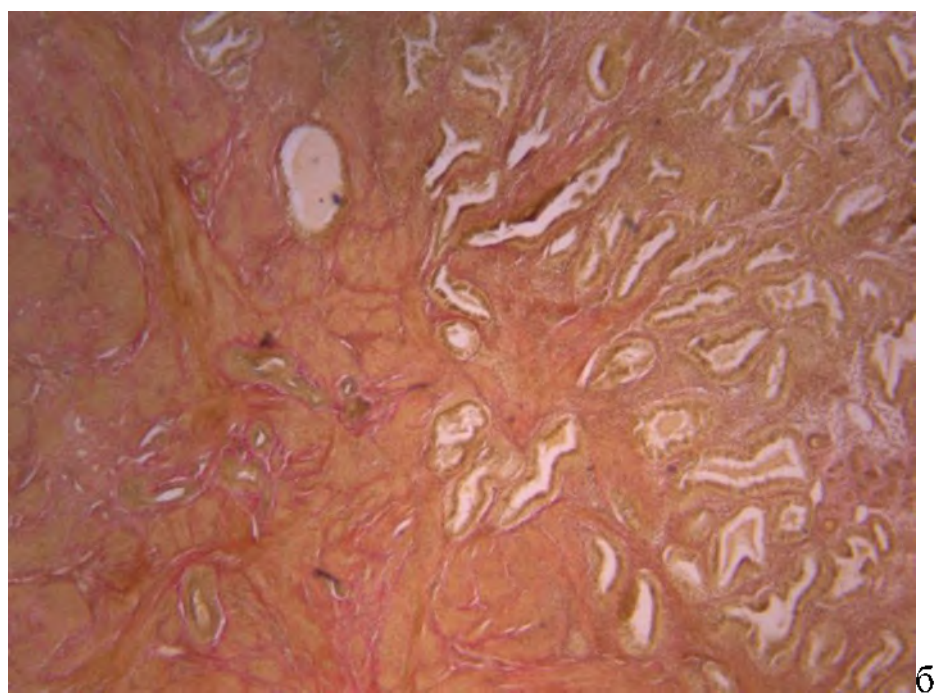
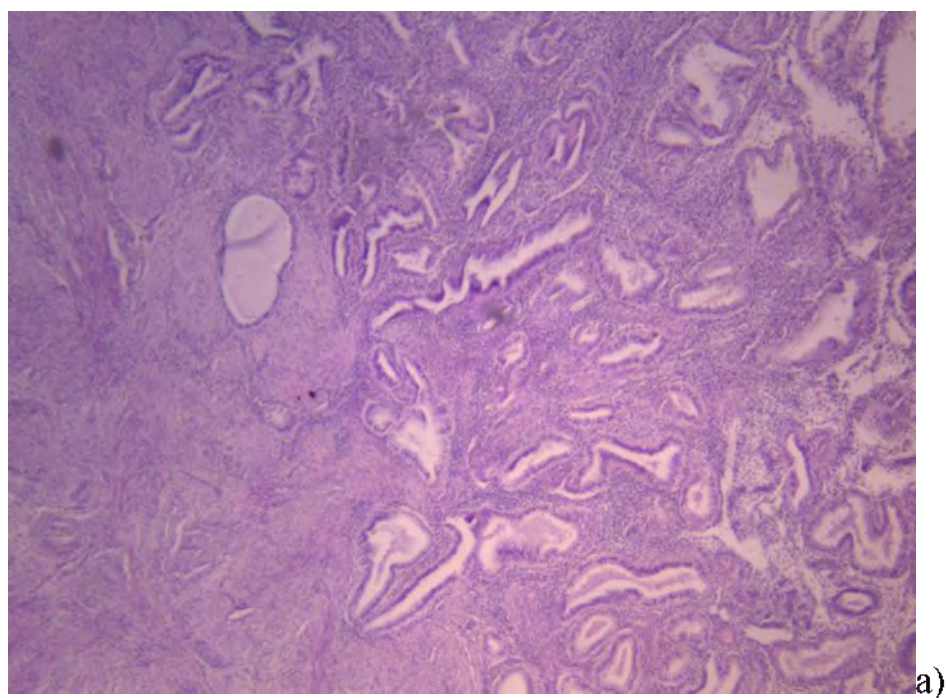


Рис. 5.18. Гіперпластичний ендометрій. а) Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 40$; б) забарвлення пікрофуксіном за ван Гізоном, $\times 40$

5.4. Результати дослідження фрагментів ендометрію з підлягаючим міометрієм у жінок контрольної групи

Для морфологічного дослідження до цієї групи були відібрані зразки тканини ендометрію з підлягаючим міометрієм жінок з діагнозом: безпліддя I (ендокринного генезу, синдром полікістозних яєчників, перетинки порожнини матки) з нормальною характеристикою ендометрію (рис. 5.19) і патологічними процесами в ньому у вигляді хронічного ендометриту і атрофічного та гіпопластичного ендометрію. Випадки з гіперпластичними процесами ендометрію в цій групі не розглядалися.

Таким чином, морфологічна картина ендометрію відповідала типу названих змін. За умов атрофічного й гіпопластичного ендометрію відзначався слабкорозвинений функціональний шар і скорочені залози індиферентного типу зменшені в кількості; при хронічному ендометриті у стромі визначалася виражена запальна лімфоцитарна інфільтрація.

Межа між ендометрієм і міометрієм досить чітка, колагенові волокна спостерігаються у невеликій кількості в стромі базальних відділів ендометрію, тобто в ендометріальній частині перехідної зони.

В еутопічному ендометрії, як в епітелії залоз, так і в клітинах стромі, виявлялася слабка («+») позитивна реакція Ki-67. Експресія Ki-67 в ядрах епітеліальних клітин залоз у середньому становила $1,4 \pm 0,03$, у клітинах цитогенної стромі – $0,4 \pm 0,02$. У субмукозних зонах міометрію проліферативна активність (позитивна реакція Ki-67) слабка («+»).

Проведене порівняння результатів морфологічного дослідження ендометрію у досліджуваних групах показало, що експресія антигену Ki-67 позитивна в ядрах епітеліальних клітин залоз осередків аденоміозу і меншою мірою клітин цитогенної стромі. Більше значення експресії відзначалося в епітелії залоз поверхнево розташованих гетеротопій – при аденоміозі I–II ступенів, порівняно з іншими досліджуваними групами (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Значення експресії антигену Ki-67 у досліджуваних групах

		I група, M±m	II група, M±m	III група, M±m	IV група, M±m
Еутопічний ендометрій	Епітелій залоз	8,3±0,02	6,2±0,03	5,1±0,02*	1,4±0,03
	Строма	4,8±0,02	4,4±0,02	4,3±0,03*	0,4±0,02
Осередки аденоміозу	Епітелій залоз	12,2±0,03*	11,7±0,02*	-	-
	Цитогенна строма	1,9±0,02*	1,65±0,02*	-	-

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з контрольною (IV) групою жінок

У міометрії експресія Ki-67 більш виражена навколо осередків аденоміозу, ніж в субмукозних зонах.

Позитивна реакція судинного ендотеліального фактора росту не була виявлена ні в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу, ані базального шару ендометрію. Експресія CD34 виявлялася позитивною слабкою («+») або помірною («++») реакцією в ендотелії спіральних артерій, в капілярах і клітинах строми ендометрію і міометрію.

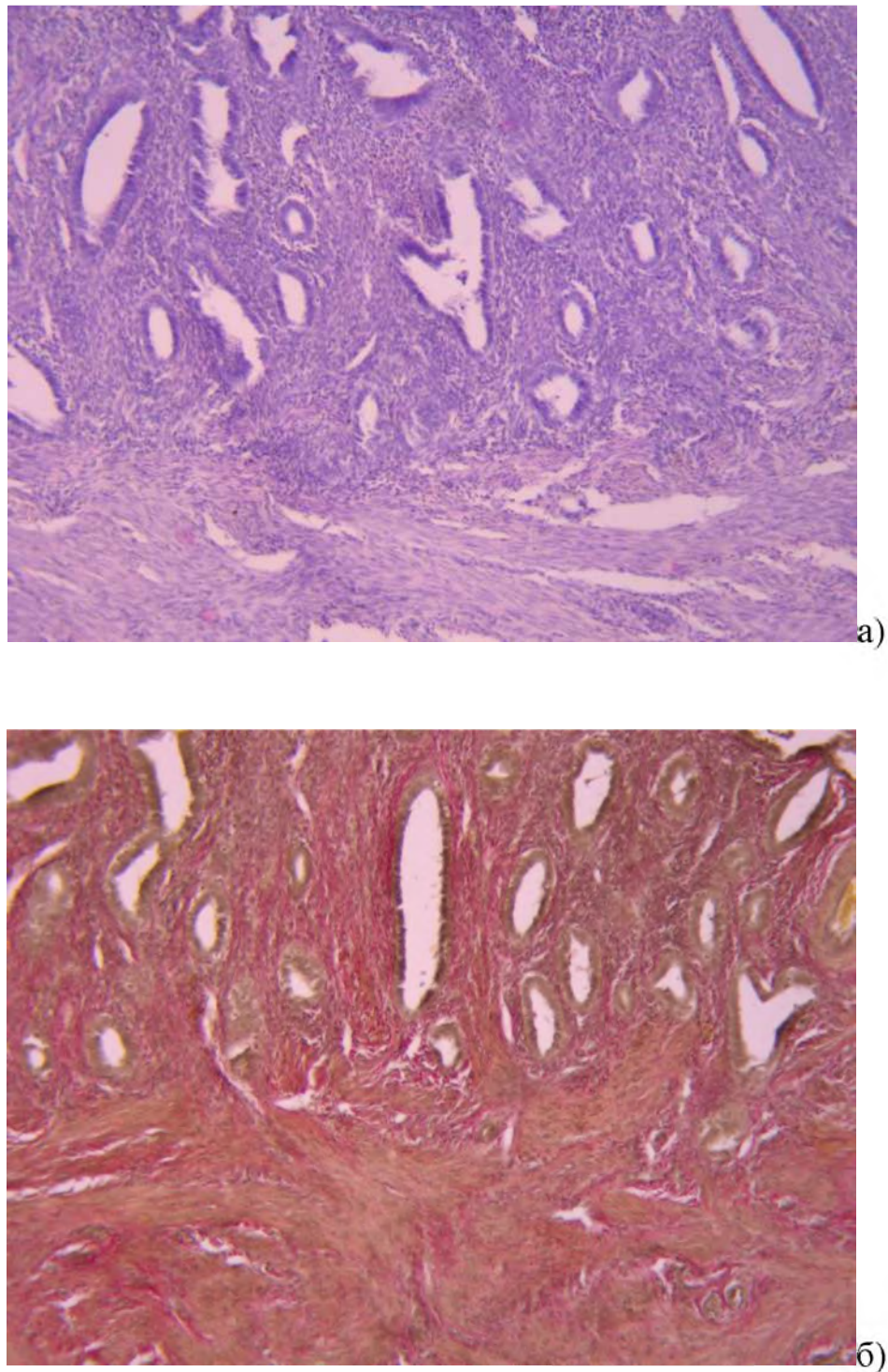


Рис. 5.19. Ендометрій, фаза проліферації; перехідна зона чітка; колагенові волокна спостерігаються у невеликій кількості в стромі базальних відділів ендометрію. а) Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$; б) забарвлення пікрофуксіном за ван Гізоном, $\times 100$

Імуногістохімічна реакція з моноклональним антитілом до SMA у лейоміоцитах перехідної зони виявляється як позитивна помірного («++»)

ступеня.

Експресія Vcl-2 в еутопічному ендометрії частково помірна («+++»), частково – сильна («++++»), більш інтенсивна в епітеліальних клітинах залоз.

Резюме. Таким чином, на підставі отриманих даних, що свідчать про підвищення експресії білка проліферації Ki-67 і інтенсифікацію процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм при аденоміозі та за умов поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки, можна стверджувати, що маркери VEGF та Ki-67 можуть використовуватися як діагностичні у виявленні аденоміозу, у тому числі асоційованого з гіперпластичними процесами ендометрію.

На сьогодні продовжуються дослідження щодо визначення відповідних біомаркерів для ранньої діагностики ендометріозу, а також факторів ризику його виникнення й характеру рецидивів. Виявлення значних потенційних біомаркерів могло б бути корисним для клініцистів як для висвітлення патогенезу ендометріозу, так і для моніторингу рецидивів.

Матеріали цього розділу опубліковано у таких публікаціях:

1. Лазуренко В.В., Меліхова Т.В., Плітень О.М. Використання імуногістохімічних маркерів у діагностиці аденоміозу. East European Science Journal. - 2019.-7(47). - P.33-37.
2. Меліхова Т. В. Патоморфологические особенности структуры переходной зоны стенки матки при аденомиозе/ Т. В. Меліхова // Пріоритетні напрямки перинатальної медицини: збірник тез I заочної науково-практичної конференції, м. Харків, 12 квіт. 2018 р. – Харків: ХНМУ, 2018. – С. 62–65.
3. Mielikhova T. Comparative characteristic of pathomorphological changes in the junctional zone of the uterus in adenomyosis and proliferative processes of the endometrium / T. Mielikhova // ISIC-2018: [International Scientific

- Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 23–25 May, 2018: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2018. – P. 194–195.
4. Mielikhova T. Early diagnosis of adenomiosis using immunochemical markers / T. Mielikhova, I. Posochova, D. Sosonny // Abstract Book of International Scientific Interdisciplinary Congress, Kharkiv, 18–20th September 2019, Kharkiv, KhNMU. – Kharkiv, 2019. – P. 185.
 5. Роль гістероскопічного оперативного втручання в діагностиці аденоміозу / Т. В. Меліхова, О. А. Лященко, О. Б. Овчаренко, Р. А. Сафонов // Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя: міжнародна науково-практична конференція, Львів, 22–23 березня 2019 р: Збірник тез наукових робіт. – Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2019. – С. 59–62.
 6. Визначення імуногістохімічних показників, як маркерів прогресування аденоміозу/ Т. В. Меліхова, О. А. Лященко, О. Б. Овчаренко, Д. В. Стрюков // Міжнародна науково-практична конференція «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» м. Дніпро, 2020 р. – Дніпро, 2020. – С. 34–35.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК

6.1. Оцінювання якості життя пацієнток за шкалою SF-36

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям – це оцінка того, як захворювання може впливати на благополуччя людини протягом часу, інвалідність або розлад. У пацієнток першої групи (з аденоміозом) показник «фізична активність (функціональність)» варіював від 12 до 24, досягаючи в середньому $18,2 \pm 2,6$ балу (табл.6.1).

Таблиця 6.1

Динаміка якості життя за шкалою SF - 36 пацієнток 1-ої групи (n=38)

Показник якості життя	(Me) (LQ-UQ)	До лікування	Після лікування	P
Фізичний компонент здоров'я				
Фізична активність	Me	$18,2 \pm 2,6$	$25,4 \pm 3,6^*$	<0,05
	LQ-UQ	12-24	18-30	
Рольова активність	Me	$6,2 \pm 2,5$	$6,2 \pm 1,2$	>0,05
	LQ-UQ	5-8	4-9	
Інтенсивність болю	Me	$8,2 \pm 1,7$	$3,1 \pm 1,7^*$	<0,05
	LQ-UQ	4-12	2-5	
Загальне здоров'я	Me	$12,6 \pm 3,1$	$18,8 \pm 4,1^*$	>0,05
	LQ-UQ	6-18	9-24	
Психологічний компонент здоров'я				
Життєздатність	Me	$17,8 \pm 3,3$	$7,6 \pm 2,3^*$	<0,01
	LQ-UQ	11-22	4-12	
Соціальне функціонування	Me	$7,2 \pm 2,6$	$8,2 \pm 1,6$	>0,05
	LQ-UQ	5-10	6-10	
Рольова емоційність	Me	$4,2 \pm 1,7$	$5,8 \pm 1,3$	>0,05
	LQ-UQ	3-6	4-7	
Психологічне здоров'я	Me	$13,8 \pm 3,6$	$8,7 \pm 3,1^*$	<0,01
	LQ-UQ	8-15	5-10	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

До моменту лікування усі пацієнтки на питання щодо обмеження можливості самообслуговування через хворобу відповіли негативно (3 бали),

проте питання про вплив стану на обмеження тяжких фізичних навантажень опитані відповіли «Так, значно обмежує». Після хірургічного втручання медіана показника фізичної активності у пацієток цієї групи підвищилася до 30 балів, дорівнюючи в середньому $25,4 \pm 3,6$ балу ($p < 0,05$).

Середній бал рольової активності, обумовленої фізичним станом цього показника, становив $6,2 \pm 2,5$ з коливаннями від 5 до 8 балів. Ураховуючи, що якість HRQoL за цим показником оцінюється зворотно пропорційно (чим вище показник, тим менше проблеми зі здоров'ям обмежують його повсякденну діяльність), можна констатувати, що загалом цей показник у пацієток з аденоміозом був на достатньо високому рівні. Лікування достовірно не змінило представлені дані, які варіювали від 4 до 9 (в середньому $6,2 \pm 1,2$) ($p > 0,05$).

Показник «Інтенсивність болю» за бальною шкалою варіював від 4 до 12 балів (у середньому - $8,2 \pm 1,7$). Оцінюючи цей показник, 11 пацієток з 38 (28,9%) групи аденоміозу відчували дуже сильний біль (12 балів). Цей показник найбільш виражено представив ефективність лікування: «дуже слабкий біль» зазначали 20 (52,6%) пацієток і 18 (47,4%) - «зовсім не відчували біль». Середня оцінка показника болю після операції дорівнювала $3,1 \pm 1,7$ балу ($p < 0,05$).

Щодо показника «загальне здоров'я», то до лікування він варіював у межах 6-18 балів (у середньому $12,6 \pm 3,1$). Під час опитування, жодна з пацієток першої групи на питання «Як би в цілому Ви б оцінили стан Вашого здоров'я»? не відповіла «відмінно» або «дуже добре». З 38 опитаних 9 (23,7%) відповіли «добре», 24 (63,2%) - «погане», 5 (13,1%) - «дуже погане». У післяопераційному періоді цей показник збільшився до $18,8 \pm 4,1$, проте ця зміна не була достовірною ($p > 0,05$).

Життєздатність у хворих з аденоміозом варіювала від 11 до 22 (у середньому $17,8 \pm 3,3$ балу). Після проведеного лікування саме для цього показника зареєстровано максимальну зміну. При опитуванні переважали

відповіді «більшу частину часу» і «часто», тому середній бал зменшився до $7,6 \pm 2,3$ балу ($p < 0,01$).

Сумарно показники «соціальне функціонування» варіювали від 5 до 10 балів (в середньому - $7,2 \pm 2,6$). При відповіді на питання «наскільки Ваш фізичний і емоційний стан впродовж останніх 4-х тижнів заважав Вам проводити час із сім'єю, друзями або в колективі»? переважали «Зовсім не заважав» і «Незначно». А при питанні «Як часто за останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми»? 100% пацієток відповіли «майже ніколи». Після лікування показники достовірно не змінилися і підвищилися до $8,2 \pm 1,6$ (від 6 до 10) ($p > 0,05$).

У пацієток з аденоміозом показники «рольове функціонування», обумовлене емоційним станом, варіювали від 3 до 6 балів (у середньому $4,2 \pm 1,7$ балу). Але вірогідного збільшення після лікування досягнуто не було - $5,8 \pm 1,3$ ($p > 0,05$).

Якість HRQoL за показником «психологічне здоров'я» так само, як і «рольова активність», оцінюється зворотно пропорційно, і в опитаних пацієток у кількісній оцінці знизилося (тобто покращилося) за всіма пунктами. На питання «Ви почували себе пригніченою, занепакою духом і сумною, змученою, втомленою?» 32 (84,2%) хворі першої групи відповіли «жодного разу» і «майже ніколи» Середній бал достовірно знизився з $13,8 \pm 3,6$ до $8,7 \pm 3,8$ ($p < 0,01$).

У другій групі пацієток з поєднанням аденоміозу I-II ступеня з гіперпластичними процесами ендометрію і/або лейоміомою матки ($n=41$) після лікування також була відмічена позитивна динаміка за всіма показниками, проте на особливу увагу заслуговують результати в підгрупах «фізична активність», «інтенсивність болю», «життєздатність» і «психологічне здоров'я» (табл. 6.2).

Показник фізична активність (функціональність) після хірургічного втручання у пацієток цієї групи в окремих анкетах підвищився до 30 балів (вища оцінка) і дорівнювали в середньому $26,6 \pm 4,5$ балу ($p < 0,05$). Проте деякі

пацієнтки, як і раніше, зазнавали труднощів при «підйомі по сходах на декілька прольотів» і «подолання відстані більше 1 кілометра».

Як слабку інтенсивність болю охарактеризували 19 жінок (46,3%), з яких 11 (26,8%) вона абсолютно не заважала. Середня оцінка болю після лікування дорівнювала $2,9 \pm 1,1$ балу ($p < 0,05$).

Таблиця 6.2.

Динаміка якості життя за шкалою SF-36 пацієток 2-ї групи (n=42)

Показник якості життя	(Me) (LQ-UQ)	До лікування	Після лікування	P
Фізичний компонент здоров'я				
Фізична активність	Me	16,4±2,8	26,6±4,5*	<0,05
	LQ-UQ	11-22	18-30	
Рольове функціонування	Me	6,7±2,4	5,2±1,8	>0,05
	LQ-UQ	5-8	4-8	
Інтенсивність болю	Me	4,4±1,3	2,9±1,1*	<0,05
	LQ-UQ	2-11	2-5	
Загальне здоров'я	Me	14,8±4,2	18,2±4,6*	<0,05
	LQ-UQ	7-23	10-25	
Психологічний компонент здоров'я				
Життєва активність	Me	16,2±2,8	7,8±2,5*	<0,01
	LQ-UQ	8-22	4-13	
Соціальна активність	Me	7,8±1,4	8,4±0,8	>0,05
	LQ-UQ	5-10	7-10	
Рольова емоційність	Me	5,2±2,2	5,5±1,3	>0,05
	LQ-UQ	3-6	4-6	
Психологічне здоров'я	Me	19,2±3,3	11,6±2,9*	<0,01
	LQ-UQ	12-24	7-15	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

При оцінці життєздатності встановлено переважання відповідей «більшу частину часу» і «часто», тому середній бал зменшився до $7,8 \pm 2,5$ балув (що свідчило про покращення, $p < 0,01$). Психологічне здоров'я в кількісній оцінці знизилося (покращало) за всіма пунктами, оскільки на питання, що входять до цього розділу («ви почували себе пригніченою, занепалою духом і сумною, змученою, втомленою?») домінували відповіді

«жодного разу» й «нечасто» (83,3%). Середній бал після лікування становив $11,6 \pm 2,9$ ($p < 0,01$), з варіаціями від 7 до 15 балів, що достовірно відрізнялося від початкових даних.

У пацієток третьої групи ($n=39$), до якої були залучені жінки тільки з гіперпластичними процесами ендометрію, вірогідні поліпшення діагностовані за розділом фізична активність, життєздатність і психологічне здоров'я (табл.6.3).

Таблиця 6.3

Динаміка якості життя за шкалою SF - 36 пацієток 3-ої групи ($n=39$)

Показник якості життя	(Me) (LQ-UQ)	До лікування	Після лікування	P
Фізичний компонент здоров'я				
Фізична активність	Me	$15,2 \pm 2,1$	$26,3 \pm 3,4^*$	$< 0,05$
	LQ-UQ	12-21	22-30	
Рольова активність	Me	$6,5 \pm 2,1$	$5,5 \pm 1,5$	$> 0,05$
	LQ-UQ	5-8	4-8	
Інтенсивність болю	Me	$2,4 \pm 1,1$	$2,8 \pm 1,4$	$> 0,05$
	LQ-UQ	2-5	2-5	
Загальне здоров'я	Me	$16,5 \pm 3,5$	$17,3 \pm 3,6$	$> 0,05$
	LQ-UQ	12-24	11-24	
Психологічний компонент здоров'я				
Життєздатність	Me	$17,5 \pm 2,3$	$7,7 \pm 2,2^*$	$< 0,01$
	LQ-UQ	10-19	4-13	
Соціальне функціонування	Me	$7,7 \pm 1,3$	$8,2 \pm 1,0$	$> 0,05$
	LQ-UQ	5-10	7-10	
Рольова емоційність	Me	$5,5 \pm 2,0$	$5,4 \pm 1,1$	$> 0,05$
	LQ-UQ	4-6	4-6	
Психологічне здоров'я	Me	$14,1 \pm 2,4$	$9,8 \pm 1,7^*$	$< 0,01$
	LQ-UQ	7-16	5-11	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

Щодо змін якості життя у хворих з гіперпластичними процесами ендометрію за шкалою SF-36, то вірогідні поліпшення відзначені за розділами фізична активність, життєздатність і психологічне здоров'я.

Після гістероскопічної консервативної міомектомії показник фізичної активності (функціональність) в окремих пацієнок підвищився до 30 балів і дорівнював у середньому $26,3 \pm 3,4$ балу ($p < 0,05$). При оцінюванні життєздатності встановлено переважання відповідей «багато часу» і «часто», тому середній бал зменшився (але покращав) до $7,7 \pm 2,2$ балу ($p < 0,01$), що достовірно відрізнялося від початкових даних - $17,5 \pm 2,3$.

Психологічне здоров'я у кількісній оцінці знизилося (що означає покращилося) за всіма пунктами, оскільки на питання, що входять в цей розділ («ви почували себе пригніченою, занепакою духом і сумною, змученою, втомленою»?) домінували відповіді «жодного разу» і «нечасто» (92,2%). Середній бал після лікування дорівнював $9,8 \pm 1,7$, що достовірно відрізнялося від первинних даних ($p < 0,01$).

Результати динаміки показників якості життя до та після лікування свідчать про достовірні зміни ($p < 0,05$) в усіх групах показників фізичної активності, життєздатності і психологічного здоров'я (рис.6.1).

Проте в першій групі показник фізичної активності збільшився у 1,39 разу, що дорівнювало 39,6%, у другій - в 1,62 (62,2%), а в третій - 1,73 разу, тобто 73,1%. Таким чином, у хворих 3-ої групи з гіперпластичними процесами ендометрію після хірургічного втручання відзначено найбільше підвищення показника фізичної активності.

Достовірні зміни ($p < 0,05$) показника життєздатності демонструють зниження цього показника у першій групі від початкового значення в 2,34 разу (134,2%), у другій групі - в 2,1 разу (107,7%), а в третій групі - в 2,3 разу (127,3%) (рис.6.2).

Найвиразніше поліпшення життєздатності після проведеного лікування відзначили пацієнтки першої групи з аденоміозом, що, ймовірно, обумовлено зниженням або повною відсутністю проявів дисменореї та менорагії, і, як наслідок, нормалізацією рівня гемоглобіну. Також тільки в цій групі відмічено достовірне поліпшення такого показника якості життя як інтенсивність болю - з $8,2 \pm 1,7$ до $3,1 \pm 1,7$ балу ($p < 0,05$).

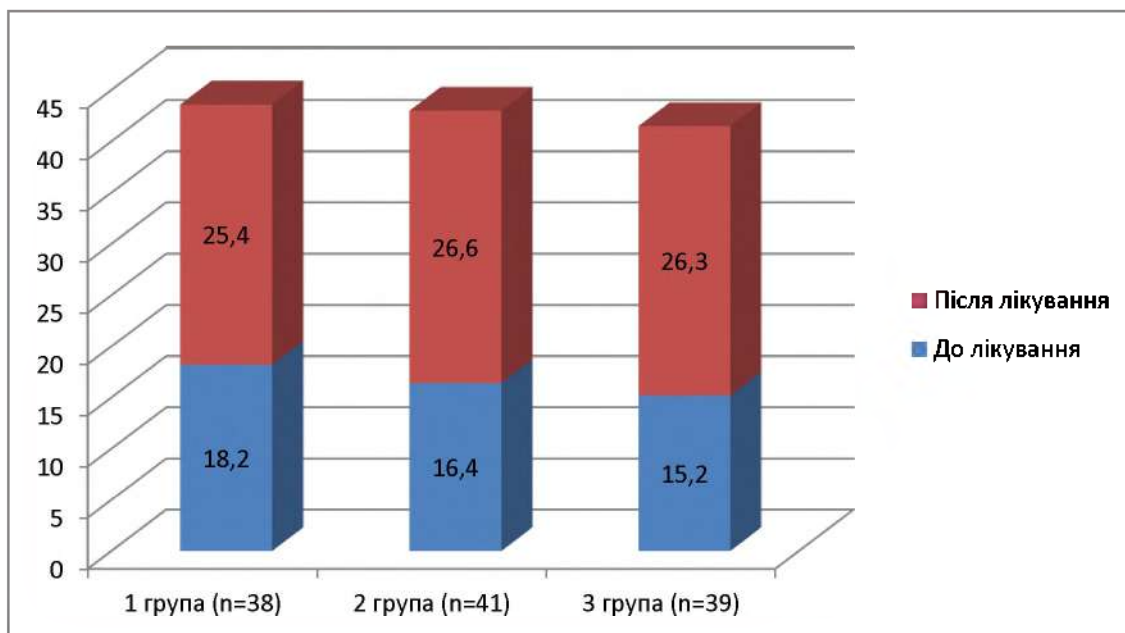


Рис.6.1. Динаміка показника фізичної активності у пацієток обстежуваних груп.

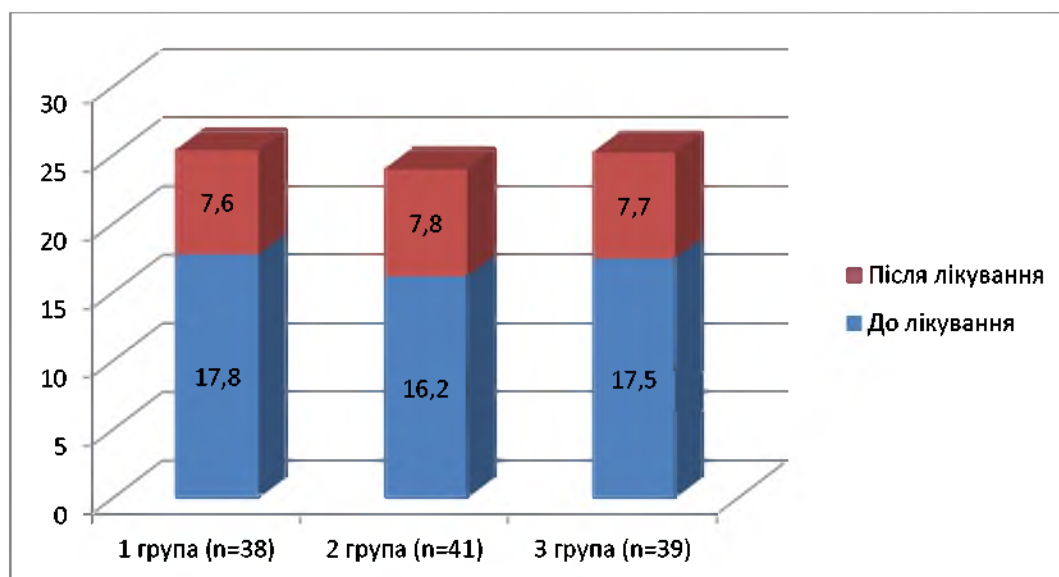


Рис.6.2. Динаміка показника життєздатності у пацієток обстежуваних груп.

Статистично достовірні зміни ($p < 0,05$) показника психологічного здоров'я демонструють, що у першій групі цей показник знизився від початкового значення в 1,59 разу, що дорівнювало 58,6%, у другій групі - у 1,65 разу (65,5%), а у третій групі - в 1,43 разу (43,9%) (рис.6.3). Таким чином, після проведеного лікування істотне поліпшення показника психологічного

здоров'я відзначили пацієнтки другої групи, у яких зниження психологічного навантаження було пов'язане з усуненням проблеми маткових кровотеч і діагностування після патоморфологічного дослідження відсутності злоякісного процесу ендометрію.

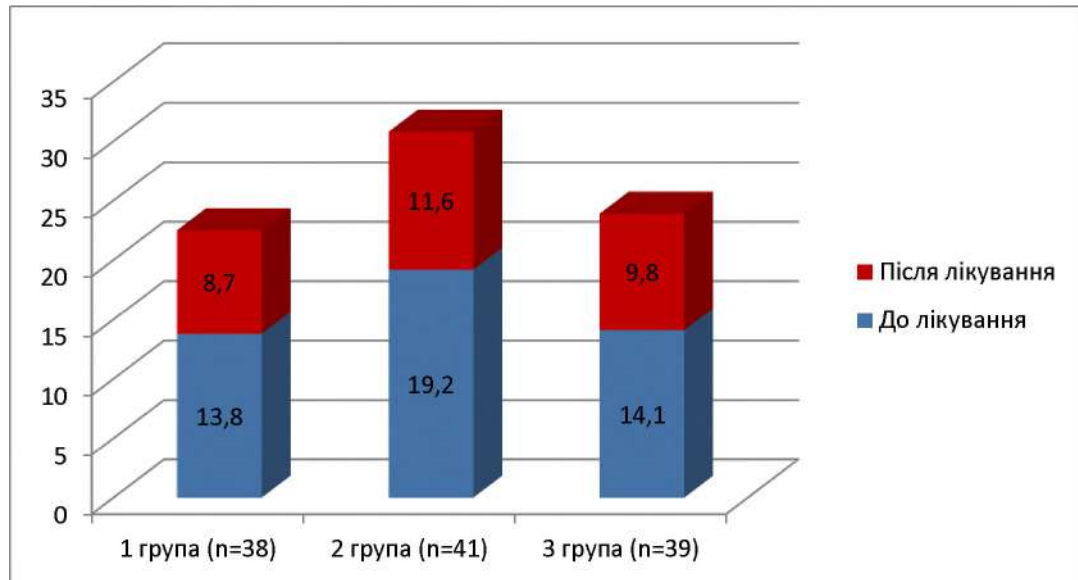


Рис.6.3. Динаміка показника психологічного здоров'я у пацієнток обстежуваних груп.

6.2. Оцінювання якості життя пацієнток за розробленим опитувальником

Загальновідомо, що опитувальник SF-36 розроблений з метою визначення загальних показників фізичної активності, життєздатності та психологічного здоров'я. Щодо змін якості життя у пацієнток відповідно до гінекологічного захворювання, розроблено велику кількість опитувальників, зокрема шкала-опитувальник симптомів міоми матки та якості життя (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire, UFS-QOL), а також шкала-опитувальник Nottingham Health Profile, адаптований до гінекологічних захворювань, але не було створено опитувачів виключно для жінок з аденоміозом, тому ми вважали за потрібне розробку шкали, яка б урахувала показники загального здоров'я, менструальної функції, статевого життя та

працездатності, за якими можна визначити якість життя пацієнок з аденоміозом. Розроблений опитувальник містить основні розділи - загальне здоров'я, менструальна функція та статеве життя, які визначаються по відповідям на 6 питань кожне (табл.6.4). На кожне з запитань необхідно надати лише одну відповідь «так», «іноді», «ні». Отримані результати розраховуються за наступною схемою, де кожна відповідь «так» оцінюється в 1 бал, відповідь «іноді» в 0,5 балів, в відповідь «ні» - 0 балів.

Згідно з результатами розрахунків, лікар оцінює рівень якості життя пацієнок з аденоміозом та надає рекомендації щодо подальшого ведення пацієнтки. При:

- 0 - 7,5 балів високий рівень якості життя;
- 8 – 15,5 балів середній рівень якості життя;
- 16 - 24 балів низький рівень якості життя.

Таблиця 6.4

Динаміка показників якості життя обстежених пацієнок за розробленим опитувачем до та після лікування

Показник	Група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Достовірність відмінностей в групі
Загальне здоров'я	1-а група	17,5±2,1	12,6±2,5*	8,2±1,8*	<0,01
	2-а група	18,1±1,8	12,5±2,2*	7,6±1,9*	
	3-я група	18,2±2,2	12,9±2,3*	8,1±2,0*	
Менструальна функція	1-а група	22,6±1,9	14,9±2,2*	7,6±1,6*	<0,01
	2-а група	20,4±2,1	16,4±3,2*	8,2±1,6*	
	3-я група	21,1±1,8	12,2±2,5*	8,3±1,9*	
Статеве життя	1-а група	20,4±2,0	15,3±3,1*	10,3±1,6*	<0,01
	2-а група	21,3±1,9	13,8±2,1*	9,6±1,4*	
	3-я група	21,6±1,8	21,6±1,8	8,9±2,1*	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

Отримані результати свідчать про суттєве покращення якості життя пацієнток, залучених у дослідження. Зокрема, за всіма показниками було відзначено перехід з категорії низького рівня якості життя (16-24 бала) до середнього (8-15,5 балів) та майже високого рівня якості життя ($p < 0,01$).

Якщо через 6 міс у пацієнток першої групи з аденоміозом продемонстровано зниження показника загального здоров'я з $17,5 \pm 2,1$ до $12,6 \pm 2,5$, то через 12 міс - у 2,1 раза (до $8,2 \pm 1,8$). Щодо менструальної функції, то через 6 міс. показник знизився з $22,6 \pm 1,9$ до $14,9 \pm 2,2$, а ще через півроку досяг $7,6 \pm 1,6$ – що майже втричі менше первинного показника – у 2,97 раза. Покращення якості статевого життя досягли через 12 міс після лікування майже всі жінки, тому що показник зменшився з $20,4 \pm 2,0$ до $10,3 \pm 1,6$, що вдвічі менше первинного – у 1,98 раза.

У другій групі пацієнток з поєднанням аденоміоза I-II ступеня з гіперпластичними процесами ендометрія була відмічена позитивна динаміка за усіма запропонованими показниками. Через 6 міс після лікування відзначено зниження показника з $18,1 \pm 1,8$ до $12,5 \pm 2,2$, тобто у 1,45 раза, то через 12 міс. він досяг $7,6 \pm 1,9$, (у 2,4 рази). Менструальна функція відновилася і не турбувала жінок через 12 міс. Майже 90 % опитаних вказали на нормалізацію стану, що відобразилося у зниженні показника з $20,4 \pm 2,1$ до $8,2 \pm 1,6$ (у 2,5 раза). Покращення якості статевого життя досягли через 6 міс після лікування майже всі жінки, тому що показник зменшився з $21,3 \pm 1,9$ до $13,8 \pm 2,1$, а через 12 місяців аж до $9,6 \pm 1,4$, що більше ніж вдвічі менше первинного показника – у 2,21 раза.

У жінок тільки з гіперпластичними процесами відзначено зниження показника загального здоров'я з $18,2 \pm 2,2$ до $12,9 \pm 2,3$ через 6 місяців після лікування та досягло $8,1 \pm 2,0$ – через 12 місяців, що у 2,25 рази менше і свідчить про нормалізацію стану жінки та її відчуття повного здоров'я. Динаміка показника менструальної функції також була виразною: з $21,1 \pm 1,8$ до $12,2 \pm 2,5$ через 6 місяців до $8,3 \pm 1,9$ – через 12 місяців (у 2,54 раза менше). Відновлення майже повноцінного статевого життя через одужання після 6 місяців лікування

відзначено у 31 (79,5%) жінок (зниження показника з $21,6 \pm 1,8$ до $21,6 \pm 1,8$), а через 12 місяців цей показник нормалізувався у 37 (94,9%) жінок (до $8,9 \pm 2,1$, що у 2,42 рази менше початкового значення).

Усі пацієнтки відзначити легкість у заповненні опитувача, конкретні питання, які турбують їх найбільш за все. Тому вважаємо, що розроблений опитувач допоможе лікарям в оцінці динаміки якості життя пацієнток та корекції лікувальної тактики.

Резюме.

Отримані нами результати свідчать про поліпшення показників якості життя після проведеного лікування у всіх жінок ґрунтуючись на відповідях опитувача SF-36 та розробленого нами опитувальника. Проте, достовірні зміни ($p < 0,05$) відбулися стосовно показників фізичної активності, життєздатності і психологічного здоров'я. У пацієнток з аденоміозом показник життєздатності покращав у 2,34 рази, пацієнтки з поєднанням аденоміозу з ГПЕ та/або лейоміомою матки відзначили поліпшення показника психологічного здоров'я в 1,65 рази, а у хворих з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки після хірургічного втручання відмічено найбільше зростання показника фізичної активності – у 1,73 рази.

Розроблений оригінальний опитувальник відображає основні показники якості життя пацієнток. Враховуючи той факт, що усі пацієнтки відзначали легкість у заповненні опитувача та поставлені конкретні питання, які турбують їх найбільш за все, опитувальник може бути рекомендований до використання у лікувальних закладах.

Матеріали цього розділу опубліковано у таких публікаціях:

1. Lazurenko V.V., Mielikhova T. V. Dynamics of the quality of life in patients with adenomyosis and/or hyperplastic endometrial processes. Norwegian journal of development of the international science. 2020;50(1):11-14.

РОЗДІЛ 7

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК НА ТЛІ
ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ**

Усім пацієнткам проведено лікування згідно з Наказом МОЗ України № 319 від 06.04.2016 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги; тактика ведення пацієток з генітальним ендометріозом», «Національного консенсусу щодо ведення пацієток з ендометріозом» (2015), рекомендаціям ESHRE «Менеджмент жінок з ендометріозом» (2015).

Первинно, під час дослідження гормонів гіпофізу було відзначено достовірне підвищення показника ФСГ у всіх групах порівняно з контрольною групою, але найбільша відмінність визначалася у пацієток 3-ої групи ($8,9 \pm 0,9$ мМО/мл порівняно з $5,5 \pm 0,3$ мМО/мл, відповідно, $p < 0,05$). Але через 6 місяців цей показник знизився до $7,6 \pm 0,3$ мМО/мл (у 1,17 раза), а через 12 місяців - $6,6 \pm 0,4$ мМО/мл (у 1,34 раза), що майже наблизилося до рівня ФСГ у контрольній групі.

Первинний рівень ЛГ у 1-ій групі був достовірно нижчим, ніж у контрольній ($6,9 \pm 0,9$ мМО/мл порівняно з $9,9 \pm 0,7$ мМО/мл, $p < 0,05$), але через 12 місяців він досяг $8,7 \pm 0,4$ мМО/мл, що майже у 1,26 раза вище за початковий рівень. У другій групі з початкового $7,9 \pm 0,7$ мМО/мл через 6 місяців відбулося несуттєве збільшення показника до $8,1 \pm 0,5$ мМО/мл, але до 12-го місяця після лікування підвищився до $8,6 \pm 0,6$ мМО/мл (у 1,13 раза).

У пацієток 3-ої групи рівень ЛГ перевищував контрольні показники, сягаючи $10,3 \pm 1,9$ мМО/мл, але це перевищення не було достовірним ($p > 0,05$) (табл. 7.1.). Протягом лікування, а саме через 6 місяців та через 12 не відзначено достовірних змін у показниках ЛГ ($10,1 \pm 0,6$ та $9,8 \pm 0,7$, відповідно).

Таблиця 7.1

**Динаміка показників гормонів гіпофізу в обстежених жінок після
проведеного лікування**

Показник	Група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Достовірність відмінностей в групі
ФСГ (мМО/мл)	1-а група	8,1±0,3	7,5±0,5*	6,3±0,4*	<0,05
	2-а група	8,5±0,3	7,8±0,2*	6,8±0,3*	
	3-я група	8,9±0,9	7,6±0,3*	6,6±0,4*	
	4-а група	5,5±0,3	5,5±0,3	5,5±0,3	
ЛГ (мМО/мл)	1-а група	6,9±0,9*	7,6±0,6	8,7±0,4*	p>0,05
	2-а група	7,9±0,7	8,1±0,5	8,6±0,6*	
	3-я група	10,3±0,8	10,1±0,6	9,8±0,7	
	4-а група	9,9±0,7	9,9±0,7	9,9±0,7	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

При дослідженні рівня гормонів функціонального стану яєчників було відзначено достовірне підвищення рівня естрадіолу в жінок 1-ої групи (2,16±0,1 пг/мл порівняно з 1,24±0,11 пг/мл у контрольній групі, p<0,05). Через 6 місяців відбулося недостовірне зниження до 1,95±0,2 пг/мл, а через 12 місяців – до 1,32±0,2 пг/мл, що майже досягло показників у контрольній групі (табл.7.2).

У пацієток другої групи як попередні показники не відрізнялися від контрольних, так і під час лікування протягом року достовірних змін не відзначено.

Було визначено достовірне зниження показника естрадіолу в 3-ій групі (0,41±0,01 пг/мл, p<0,05) порівняно з групою контролю, але через 6 місяців показник естрадіолу збільшився до 0,74±0,1 пг/мл, а через 12 місяців досяг 0,9±0,2 пг/мл, що у 2,19 раза більше, ніж початкові значення.

Таблиця 7.2.

Динаміка показників гормонів функціонального стану яєчників в обстежених жінок після проведеного лікування

Показник	Група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Достовірність відмінностей в групі
Естрадіол (пг/мл)	1-а група	2,16±0,1 2,2 (2,1;2,2)	1,95±0,2 2,0(1,9;2,1)	1,32±0,2* 1,4(1,3;1,5)	<0,05
	2-а група	1,26±0,1 1,3(1,2; 1,3)	1,25±0,1 1,3(1,2; 1,3)	1,22±0,1 1,3(1,2; 1,3)	
	3-я група	0,41±0,01 0,41 (0,40; 0,42)	0,74±0,1* 0,74(0,6;0,8)	0,91±0,2* 0,92(0,8;1,0)	
	4-а група	1,24±0,11	1,24±0,12	1,24±0,12	
Прогестерон (нмоль/л)	1-а група	1,81±0,2 1,8 (1,7; 1,9)	2,0±0,1* 2,0(1,9;2,1)	2,1±0,2* 2,1(2,0;2,2)	<0,05
	2-а група	2,82±0,3	2,61±0,4	2,53±0,1*	
	3-я група	3,70±0,1 3,7 (3,6; 3,8)	2,9±0,1* 2,9(2,8;3,0)	2,4±0,2* 2,4(2,3;2,5)	
	4-а група	2,15±0,3	2,15±0,4	2,15±0,4	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

При визначенні рівня прогестерону в обстежених жінок, необхідно відмітити достовірне початкове підвищення лише в 3-ій групі (3,70±0,1 нмоль/л порівняно з 2,15±0,3 нмоль/л, $p < 0,05$), яке до 6-го місяця знизилося до 2,9±0,1 нмоль/л, а до 12-го місяця – до 2,4±0,2 нмоль/л, що вище за контрольні, але недостовірно.

Таким чином, можна відзначити, що у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію відбуваються достовірні зміни функціонального стану яєчників.

Первинні показники пролактину у пацієток з аденоміозом та поєднанням аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію були достовірно вище групи контролю (11,7±1,5 нг/мл та 10,3±1,3 нг/мл, порівняно з 6,8±1,2 нг/мл, $p < 0,05$, відповідно (табл.7.3.). Але через 6 місяців вони знизилися до 8,6±1,5 та 8,4±1,1 нг/мл відповідно за групами, а через 12 місяців після лікування досягли 7,8±1,8 та 7,5±1,6 нг/мл, що залишалося вище за контрольні значення, але ця різниця не була достовірною.

Рівень тестостерону достовірно відрізнявся лише у пацієток 1-ої групи ($1,11 \pm 0,1$ нмоль/л порівняно з $0,51 \pm 0,21$ нмоль/л у контрольній групі, $p < 0,05$). Через 6 місяців цей показник знизився до $1,09 \pm 0,1$ нмоль/л, а через 12 місяців – до $0,64 \pm 0,1$ нмоль/л, що перевищувало контрольні показники, але недостовірно і було найнижчими за показники інших груп за той самий проміжок часу.

Таблиця 7.3.

Динаміка показників пролактину та тестостерону в обстежених жінок після проведеного лікування

Показник	Група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Достовірність відмінностей в групі
Пролактин (нг/мл)	1-а група	$11,7 \pm 1,5$	$8,6 \pm 1,5^*$	$7,8 \pm 1,8^*$	<0,05
	2-а група	$10,3 \pm 1,3$ 10 (9; 11)	$8,4 \pm 1,1^*$ 8(7; 9)	$7,5 \pm 1,6^*$ 7(6; 8)	
	3-я група	$7,1 \pm 1,2$	$7,1 \pm 0,8$	$7,0 \pm 0,6$	
	4-а група	$6,8 \pm 1,2$	$6,8 \pm 1,2$	$6,8 \pm 1,2$	
Тестостерон (нмоль/л)	1-а група	$1,11 \pm 0,1$ 1,1 (1,0; 1,2)	$1,09 \pm 0,1$ 1,0(0,9;1,1)	$0,64 \pm 0,1^*$ 0,6(0,5;0,7)	<0,05
	2-а група	$0,93 \pm 0,1$	$0,84 \pm 0,2^*$	$0,68 \pm 0,1^*$	
	3-я група	$0,91 \pm 0,2$	$0,79 \pm 0,2^*$	$0,69 \pm 0,1^*$	
	4-а група	$0,51 \pm 0,21$	$0,51 \pm 0,21$	$0,51 \pm 0,21$	

Примітка.*Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

У групі поєднання аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію первинний показник судинно-ендотеліального фактору роста перевищував контрольні значенні майже у 6 разів - $488,12 \pm 96,41$ пг/мл проти $76,35 \pm 15,83$ пг/мл ($p < 0,05$). Протягом 6 місяців лікування було визначено його зниження до $256,71 \pm 66,32$ пг/мл, а до 12-го місяця – до $167,16 \pm 49,13$ пг/мл, що залишалося достовірно вищим за контрольний показник, але зниження відбулося у 2,92 раза ($p < 0,05$).

Також було відзначено достовірне підвищення (у 5 разів) первинних показників у групі аденоміозу: $438,21 \pm 86,17$ пг/мл, який протягом 6 місяців знизився до $219,41 \pm 41,60$ пг/мл, а через 12 місяців – до $128,28 \pm 26,49$ пг/мл (у 3,4 раза) ($p < 0,05$).

У групі із суто гіперпластичними процесами сироваткова концентрація VEGF визначалася низькою, порівняно з показниками попередніх груп - $283,74 \pm 72,44$ пг/мл, яка знижувалася через 6 місяців до $195,85 \pm 43,91$ пг/мл, а через 12 місяців до $118,46 \pm 38,49$ пг/мл (у 2,4 раза), що було вище за показники групи контролю - $76,35 \pm 15,83$ пг/мл ($p < 0,05$).

Таблиця 7.4.

Динаміка показників судинно-ендотеліального фактору росту VEGF в обстежених жінок після проведеного лікування

Показник	Група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Достовірність відмінностей в групі
VEGF	1-а група	$438,21 \pm 86,17$	$219,41 \pm 41,60^*$	$128,28 \pm 26,49^*$	<0,05
	2-а група	$488,12 \pm 96,41$	$256,71 \pm 66,32^*$	$167,16 \pm 49,13^*$	
	3-я група	$283,74 \pm 72,44$ 261,0(236,0; 320,5)	$195,85 \pm 43,91^*$ 183,2(164,5; 221,3)	$118,46 \pm 38,49^*$ 103,6 (73,8; 134,6)	
	4-а група	$76,35 \pm 15,83$	$76,35 \pm 15,83$	$76,35 \pm 15,83$	

Примітка. *Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

Після проведеного лікування було визначено зміну показників соноеластографії, а саме медіани середнього значення модуля Юнга (медіани (Me) E_{mean}), який визначається під час цього методу дослідження (табл. 7.5).

Таблиця 7.5.

Динаміка показників медіани середнього значення модуля Юнга (кПа) в обстежених жінок після проведеного лікування

Показник	Група	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Достовірність відмінностей в групі
(Me) E _{mean} , кПа	1-а група	57,66±32,56 49,5(32,0;71,5)	42,63±23,48 36,2(27,4;63,8)	35,6±18,4 29,4(18,3;51,2)	<0,05
	2-а група	70,93±40,44	59,5±32,63	42,8±29,75	
	3-я група	103,62±41,78	76,4±31,58	52,3±28,93*	
	4-а група	24,90±3,70	24,7±3,67	24,7±3,85	

Примітка.*Достовірність динаміки показників визначено у підгрупах порівняно з вихідним рівнем

У групі жінок з аденоміозом первинний показник (Me) E_{mean} 57,66±32,56 кПа достовірно перевищував контрольні значення (у 2,21 раза – 24,90±3,70), але під впливом лікування через 6 міс знизився до 42,63±23,48 (у 1,28 раза), а через 12 міс – до 35,6±18,4 кПа (у 1,53 раза), що достовірно не відрізнялося від показників контрольної групи (p<0,05).

У другій групі поєднання аденоміозу з гіперпластичними процесами ендометрію динаміка показника (Me) E_{mean} була менше вираженою: через 6 міс. – з 70,93±40,44 до 59,5±32,63 кПа (у,1,2 раза), а до 12 міс – до 42,8±29,75 кПа (у 1,68 раза). У третій групі жінок з гіперпластичними процесами ендометрію первинний показник (Me) E_{mean} перевищував показник контрольної групи - 103,62±41,78 кПа проти 24,90±3,70 кПа (у 4,03 раза) (p<0,05). Через 6 місяців цей показник знизився до 76,4±31,58 кПа (у 1,30 раза), а через 12 місяців – до 52,3±28,93 кПа (у 1,9 раза), але так само перевищував (Me) E_{mean} контрольної групи (p<0,05)..

Резюме. Аналізуючи результати проведеного лікування жінок з аденоміозом і/або гіперпластичними процесами ендометрію була визначена позитивна динаміка за показниками гормонів гіпофізу та функціонального стану яєчників, пролактину та тестостерону, показника судинно-

ендотеліального фактору роста VEGF та медіани середнього значення модуля Юнга (кПа).

Було відзначено достовірне зниження показника естрадіолу в 3-ій групі ($0,41 \pm 0,01$ пг/мл, $p < 0,05$) порівняно з групою контролю, але через 6 місяців показник естрадіолу збільшився до $0,74 \pm 0,1$ пг/мл, а через 12 місяців досяг $0,9 \pm 0,2$ пг/мл, що у 2,19 раза більше, ніж початкові значення.

Також було відзначено достовірне підвищення (у 5 разів) первинних показників судинно-ендотеліального фактору роста у групі аденоміозу: $438,21 \pm 86,17$ пг/мл, який протягом 6 місяців знизився до $219,41 \pm 41,60$ пг/мл, а через 12 місяців – до $128,28 \pm 26,49$ пг/мл (у 3,4 раза) ($p < 0,05$).

У групі поєднання аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію первинний показник судинно-ендотеліального фактору роста перевищував контрольні значення майже у 6 разів - $488,12 \pm 96,41$ пг/мл проти $76,35 \pm 15,83$ пг/мл ($p < 0,05$). Протягом 6 місяців лікування було визначено його зниження до $256,71 \pm 66,32$ пг/мл, а до 12-го місяця – до $167,16 \pm 49,13$ пг/мл, що залишалось достовірно вищим за контрольний показник, але зниження відбулося у 2,92 раза ($p < 0,05$).

У групі жінок з аденоміозом первинний показник (Me) E_{mean} $57,66 \pm 32,56$ кПа достовірно перевищував контрольні значення (у 2,21 раза – $24,90 \pm 3,70$), але під впливом лікування через 6 міс знизився до $42,63 \pm 23,48$ (у 1,28 раза), а через 12 міс – до $35,6 \pm 18,4$ кПа (у 1,53 раза), що достовірно не відрізнялося від показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Таким чином, вказані показники можуть бути критеріями ранньої діагностики аденоміозу.

Матеріали цього розділу опубліковано у таких публікаціях:

1. Меліхова Т.В. Оптимізація методів діагностики у пацієнток з аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрію / Т. В. Меліхова // Науково-практична конференція студентів, молодих вчених та лікарів «КНІАСМ'21» м.Харків, 12-14 травня 2021 р., - Харків, 2021. – С.

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Серед захворювань жіночих статевих органів ендометріоз посідає 3-є місце у загальній структурі гінекологічної патології. Частота захворювання коливається від 6,2% до 50%, при безплідді – від 40% до 50% та навіть до 80%, при хронічних тазових болях від 33% до 74%, при дисменореї – у 40-60% випадків [5]. У загальній популяції жінок за даними різних авторів частота виникнення ендометріозу у період менархе близько 10%; у пацієнок репродуктивного віку – 12-50%; у період перименопаузи – 17,5%; у 2-4% жінок постменопаузального віку [9, 10].

Близько 92-94% всіх локалізацій ендометріозу складає генітальний, а найчастішою локалізацією генітального ендометріозу є матка, ураження якої має назву аденоміоз (внутрішній ендометріоз). Він становить понад 70-90% серед всіх випадків ураження генітальним ендометріозом, тоді як зовнішній ендометріоз діагностується у значно меншій кількості хворих [14, 15]. Головною гістологічною особливістю ендометріозу є гетеротопічні осередки, які представляють собою зсув елементів ендометрія у підлеглу тканину міометрія, де в нормі він не спостерігається [4].

За даними різних авторів, поширеність аденоміозу варіює від 10-15% до 60-70% залежно від кількості обстежених жінок і використаних методів діагностики [16].

Велике різноманіття клінічних проявів хвороби, обумовлених поєднанням аденоміоза з іншою патологією ендометрія значно ускладнює діагностику аденоміозу. З моменту появи перших клінічних симптомів захворювання правильний діагноз аденоміозу встановлюється лише у 4,6% хворих протягом 1-5 років, а доопераційна діагностика залишається низькою і становить від 2,6 % випадків [1]. В даний час, для встановлення форми і ступеня тяжкості аденоміоза, особливо на початкових стадіях розвитку хвороби, використовуються високоефективні методи інструментальної діагностики.

Серед жінок із синдромом хронічного тазового болю поширеність аденоміоза досягає 70% [18]. Також, оскільки зареєстровані декілька випадків злоякісної трансформації аденоміоза в аденокарциному ендометрія, необхідно відзначити онкологічний потенціал цієї патології [19]. Після видалення патологічного осередку, захворювання рецидивує в 30-50%, тому аденоміоз цілком закономірно порівнюють з пухлинним процесом [28]. Для клінічної практики раннє виявлення хвороби є надзвичайно важливим, оскільки згадані випадки аденоміоза важко піддаються консервативній терапії та суттєво ускладнюють хірургічне лікування.

У результаті співставлення клінічних проявів захворювання, а саме збільшення матки, порушень менструального циклу, дисменореї, менорагії, аномальних маткових кровотеч й больового синдрому із гістологічним діагнозом виявлено, що вони співпадають усього в 45 % випадків [32]. Тому, щоб уточнити діагноз без хірургічного втручання необхідна якісна передопераційна діагностика з візуалізацією характерних структурних патоморфологічних змін.

Слід враховувати, що майже всі гінекологічні захворювання значно впливають на якість життя, психологічне благополуччя й міжособистісні відносини жінок [33]. З їх прогресуванням здатність жінки виконувати деякі повсякденні справи з часом погіршується та призводить до зниження загального стану здоров'я та самопочуття [22]. Вплив цих симптомів на якість життя пацієнток вивчено лише частково, тому необхідні подальші клінічні дослідження, щоб повністю зрозуміти взаємозв'язок між ступенем розповсюдження патологічного процесу та показниками фізичного, психологічного здоров'я та загальної якості життя.

Все вище перелічене обумовлює актуальність теми дисертаційної роботи. Тому метою дослідження стало удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності його лікування.

Для досягнення мети були встановлені наступні завдання:

1. Дослідити особливості гормонально-імунологічних порушень у жінок з аденоміозом.
2. Визначити діагностичне значення соноеластографії при аденоміозі.
3. Вивчити морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія у жінок з аденоміозом.
4. Розробити опитувальник для вивчення якості життя пацієнток з аденоміозом до та після лікування.
5. Оцінити вплив лікування на клініко-інструментальні показники у хворих на аденоміоз та встановити критерії його ефективності.
6. На основі отриманих даних розробити алгоритм ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності його лікування.

Для виконання встановлених завдань були використані сучасні методи дослідження: клініко-лабораторні аналізи крові та сечі; імуноферментний метод дослідження крові для визначення рівня гормонів ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу та прогестерону; визначення рівня експресії маркера VEGF у сироватці крові методом твердофазового імуноферментного аналізу; морфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрію з підлеглим міометрієм з визначенням судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), маркера ендотеліальних клітин CD-34, внутрішньоклітинного білкового фактора Bcl-2, білка проліферації Ki-67; візуальні методи включали ультразвукове дослідження органів малого тазу та ультразвукову еластографію; проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США) і програми Statistica 10.0 («StatSoft», США).

У дослідження було залучено 129 пацієнток, які знаходилися на обстеженні і лікуванні в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», Харківський регіональний перинатальний центр, жіноча консультація, відділення оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями. До першої групи увійшло 38 (29,6%) пацієнток з діагнозом аденоміоз I-II ступеня, до другої

групи увійшло 42 (32,1%) пацієнтки з діагнозом аденоміоз I-II ступеня у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) та/або лейоміомою матки, у третю групу долучили 39 (30,5%) жінок тільки з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміомою матки, а контрольну 4 групу склали 10 жінок без патології ендометрія, які звернулися в жіночу консультацію з приводу первинного безпліддя.

З анамнезу життя обстежених жінок відомо, що серед перенесених захворювань у дитячому віці 98 (75,9%) пацієнток хворіли дитячими інфекційними захворюваннями (кір, вітряна віспа, епідемічний паротит) та 100% у більш старшому віці хворіли на ГРВІ, ангіни, грип. Захворювання дихальної системи, зокрема хронічний бронхіт та пневмонії, відмічали в анамнезі 18 (13,9%) пацієнток; захворювання серцево-судинної системи, а саме гіпертонічну хворобу, ішемічну хворобу та вади серця – діагностовано у 43 (33,3%); виразову хворобу шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрити відзначено у 25 (19,4%); захворювання сечовивідних шляхів, серед яких сечокам'яна хвороба, цистит та пієлонефрит – вказували 21 (16,3%) пацієнтка; ендокринна патологія у вигляді цукрового діабета, ожиріння та захворювання щитоподібної залози в анамнезі діагностована у 70 (54,3%) обстежених жінок.

Аналіз репродуктивної функції обстежених пацієнток показав, що у хворих аденоміозом загальне число вагітностей, що закінчилися мимовільними чи штучними абортами, в два рази перевищувало абсолютну кількість пологів. Середній показник пологів склав $1,5 \pm 0,6$, штучних абортів - $3,8 \pm 0,6$, мимовільних викиднів - $0,7 \pm 0,2$. Аналіз репродуктивної функції пацієнток 2 групи показав, що наявність в анамнезі пологів встановлена у 20 (47,6%) жінок, абортів - у 23 (54,8%); питома частота мимовільного переривання вагітності склала 3 (7,1%). Зіставлення числа пологів, штучних і мимовільних абортів до загальної кількості вагітностей показало, що найчастіше зустрічалися медичні аборти - у 27 (64,3%) жінок і мимовільні викидні (4,1%), а одну і більше вагітностей мали 25 (59,5%) пацієнток. У пацієнток 3 досліджуваної групи одну і більше вагітностей мали 32 (82,1%)

пацієнтки. Наявність в анамнезі пологів встановлена у 26 (66,7%) жінок, абортів - у 25 (64,1%), серед яких 6 (15,4%) склали мимовільні викидні.

Із дослідження Kunz G. et al., в ході якого було обстежено 227 жінок у віці від 17 до 46 років виявлено, що аденоміоз з'являється у жінок досить рано. Автор пов'язує це з процесом м'язової гіперактивності, а попередня травматизація є фактором ризику для розвитку цього патологічного процесу. [165]. Внаслідок травматизації матки, відбувається інвагінація ендометрій в міометрій. [172].

Проаналізувавши показники перенесених раніше гінекологічних захворювань виявилось, що лише 4 (10,5%) пацієнток 1 групи до госпіталізації в клініку вважали себе гінекологічно здоровими. Наявність в анамнезі запальних процесів матки та її придатків встановлена у 14 (36,8%), дисфункціональних маткових кровотеч - у 20 (52,6%) обстежуваних. Повторні вишкрібання порожнини матки після абортів мали місце в 6 (15,8%), ручна ревізія післяпологової матки - в 3 (7,8%) випадках. Деструкції епітелію вагінальної частини шийки матки (кріо-, лазер- і плазма-коагуляція) з приводу доброякісних процесів раніше виконані 22,4% хворим. Оперативні втручання на придатках матки у минулому відзначили у 5 (13,2%) пацієнток.

Серед перенесених гінекологічних захворювань пацієнток 2 досліджуваної групи найчастіше зустрічалися запальні процеси матки і/або її придатків – 26 (61,9%). Повторні вишкрібання після штучних абортів перенесли 8,8% хворих. Деструкція шийки матки з приводу доброякісних процесів раніше зроблена 13 (30,9%) пацієнткам. Оперативні втручання на придатках матки у зв'язку з кістами і кістомами яєчників у минулому виконані 5 (11,9%) жінкам. Дисфункціональні маткові кровотечі діагностовані у 32 (76,2%) пацієнток.

У пацієнток 3 групи аналіз перенесених раніше гінекологічних захворювань показав, що до первинного звернення 9 (23,1%) жінок вважали себе гінекологічно здоровими. Наявність в анамнезі запальних процесів матки і її придатків встановлена у 12 (30,8%) хворих, маткових кровотеч різного

генезу - у 29 (74,4%). Деструкції епітелію вагінальної частини шийки матки з приводу доброякісних процесів раніше зроблена у 9 (23,1%) пацієнток. Оперативні втручання на придатках матки у минулому (у тому числі з приводу ектопічної вагітності) раніше перенесли у 3 (7,6%) пацієнтки.

Таким чином, виявлені в анамнезі запальні захворювання матки та її придатків у пацієнток 2 групи з поєднанням аденоміозу та гіперпластичними процесами ендометрію були достовірно частіше ніж у 1 та 3 досліджуваних групах, що склали 61,9% проти 36,8 та 30,8%, відповідно, $p < 0,05$. Проте маткові кровотечі достовірно частіше турбували жінок 2 та 3 групи, порівняно з хворими на аденоміоз (52,6% проти 76,2 та 74,4%, відповідно, $p < 0,05$).

Також є відомості про те, що тривалі морфологічні і функціональні зміни в слизовій оболонці тіла матки при хронічному ендометриті обумовлюють можливість патологічної аферентації в структурі центральної нервової системи. Порушення діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи призводить до розвитку вторинної гіпофункції яєчників, формуванню ановуляції і пов'язаної з нею гіперестрогенії і, отже, гіперпластичних процесів в ендометрії [32, 76].

Тому нами було проведено визначення показників гормонів гіпофізу та функціонального стану яєчників у пацієнток всіх досліджуваних груп. При дослідженні гормонів гіпофізу було відзначено достовірне підвищення показника ФСГ у всіх групах порівняно з контрольною групою, але найбільша відмінність визначалася у пацієнток 3-ої групи ($8,9 \pm 0,9$ мМО/мл порівняно з $5,5 \pm 0,3$ мМО/мл, відповідно, $P_{3-4} < 0,001$). Рівень ЛГ у 1-ій групі був достовірно нижчим, ніж у контрольній ($6,9 \pm 0,9$ мМО/мл порівняно з $9,9 \pm 0,7$ мМО/мл, $P_{1-4} < 0,001$), але необхідно відзначити, що у пацієнток 3-ої групи рівень ЛГ перевищував контрольні показники, сягаючи $10,3 \pm 0,8$ мМО/мл, але це перевищення не було достовірним ($P_{3-4} = 0,98$).

При дослідженні рівня гормонів функціонального стану яєчників у обстежених жінок було відзначено достовірне підвищення рівня естрадіолу у жінок 1-ої групи ($2,16 \pm 0,1$ пг/мл порівняно з $1,24 \pm 0,11$ пг/мл у контрольній

групі, $P_{1-4}=0,002$), а також достовірне зниження показника у 3-ій групі ($0,41\pm 0,01$ пг/мл, $P_{3-4}=0,007$). При визначенні рівня прогестерону в обстежених жінок, необхідно відмітити достовірне його підвищення лише в 3-ій групі ($3,70\pm 0,1$ нмоль/л порівняно з $2,15\pm 0,3$ нмоль/л у контрольній, $P_{3-4}<0,001$).

Таким чином, можна відзначити, що у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію відбуваються достовірні зміни функціонального стану яєчників.

Слід враховувати, що основу патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія складає ановуляція, значно рідше - недостатність лютеїнової фази. Внаслідок тривалої дії естрогену відбувається виражена проліферація ендометрія, яка у відсутність протективної дії прогестерону прогресує до стану залозистої гіперплазії і може служити фоном для формування гіперплазії, атипії і навіть раку ендометрія [92, 97].

Дослідження рівня пролактину свідчило про достовірне підвищення рівня цього гормону у пацієток з аденоміозом та поєднанням аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію ($11,7\pm 1,5$ нг/мл та $10,3\pm 1,3$ нг/мл, відповідно у порівнянні з $6,8\pm 0,9$ нг/мл, $P_{1-4}<0,001$ та $P_{2-4}<0,001$, відповідно). Рівень тестостерону достовірно відрізнявся лише у пацієток 1-ої групи ($1,11\pm 0,1$ нмоль/л порівняно з $0,51\pm 0,2$ нмоль/л у контрольній групі, $P_{1-4}<0,001$).

Оскільки активний цикл ангиогенезу є характерним у розвитку аденоміоза, доцільним є дослідження його найбільш типового чинника VEGF-A (судинного ендотеліального фактору росту) [151]. У ендометрії експресія цього чинника корелює з неоваскуляризацією, а при аденоміозі він виявляється в епітеліальних і стромальних клітинах і модулюється активіном А. З літератури відомо, що активність судинного чинника росту була досить високою в епітелії вогнищ аденоміоза типу гіперплазії з атипією і низькою - в епітелії неактивних вогнищ [236].

Суттєве підвищення показників судинно-ендотеліального фактору росту порівняно з контрольною групою. Так, у групі поєднання аденоміозу та

гіперпластичних процесів ендометрію цей показник перевищував контрольні значення майже у 6 разів - $488,31 \pm 101,52$ пг/мл проти $75,3 \pm 18,75$ пг/мл ($P_{2-4} < 0,001$). Також було відзначено достовірне підвищення (у 5 разів) показників у групі аденоміозу: $433,42 \pm 98,24$ пг/мл ($P_{1-4} < 0,001$). Але у хворих з суто гіперпластичними процесами сировоткова концентрація VEGF визначалася низькою, порівняно з показниками попередніх груп ($P_{1-3} < 0,001$ та ($P_{2-3} < 0,001$). Таким чином, можна констатувати збільшення рівня VEGF від ізольованих форм (1-а та 3-я група) захворювання до поєднаної (2-а група).

Також, у рамках даного дослідження ми спробували оцінити можливості використання гістероскопії з подальшим морфологічним дослідженням біологічного матеріалу з метою удосконалення ефективності діагностики аденоміозу. В результаті проведеного аналізу результатів гістологічного дослідження відібраного матеріалу, отриманого на першому етапі оперативного лікування виявлено, що у пацієток першої групи аденоміоз був підтверджений тільки в 12 (31,6%) випадках (з 38 передбачуваних), у той час як у пацієток другої групи гіперпластичні процеси ендометрія (поліпи, залозиста гіперплазія) і ендocerвіксу (поліпи) – в 34 (80,6%) випадках (з 42 передбачуваних). В одному з випадків з передбачуваним поліпом цервікального каналу останній не був підтверджений, що пояснювалося, ймовірно, виявленими при мікроскопічному дослідженні вибухаючими в просвіт наботовими кістами, що симулюють поліп. У спостереженні з лейоміомою матки без супутніх проліферативних процесів слизових оболонок матки остання, як і передбачуваний аденоміоз, гістологічним дослідженням була підтверджена.

На другому етапі оперативного втручання, під час проведення гістологічного дослідження матеріалу, взятого для даного наукового дослідження у пацієток першої групи було виявлено, що аденоміоз був підтверджений у 27 (71,1%) випадках, що більш ніж в 2 рази більше в порівнянні з результатами першого етапу дослідження, що, швидше за все, пояснюється більш глибоким взяттям біологічного матеріалу, а саме

прицільним забором міометрія. Проліферативні процеси ендометрію та міометрію по даним дослідження підтверджені у пацієток другої групи лише в 15 (35,7%) випадках (з 42 передбачуваних), що менше кількості випадків їх діагностики при рутинному дослідженні на 80,6%. Даний факт можна пояснити попереднім взяттям біологічного матеріалу (у першу чергу ендометрія) під час першого етапу гістологічного дослідження.

Таким чином було встановлено, що використання гістоскопії з прицільною біопсією міометрію є доцільним для поліпшення ефективності діагностики аденоміозу, особливо в сумнівних випадках і на ранньому етапі розвитку даного захворювання, а також для проведення диференціальної діагностики аденоміозу з патологічними змінами ендометрія у вигляді гіперплазії і поліпів ендометрія, які часто супроводжують внутрішній ендометріоз.

Загальноприйнятими методами дослідження в гінекології вважається УЗД та МРТ, а безліч нових технічних розробок з успіхом доповнюють інформацію, що отримується при ультразвуковому дослідженні. Зокрема, поєднання В-режиму з кольоровим і спектральним доплерівським, створення 3D і 4D [189]. Проте, зберігається висока частота діагностичних помилок (від 20 до 40%), котра залежить не лише від досвіду оператора і апаратури, що проводять деталізацію структури міометрія й параметрів УЗ-диференціювання аденоміоза. Все це вимагає пошуку нових оптимальних методів діагностики і у нашому дослідженні ми розглянули ефективність використання соноеластографії зсувної хвилі для діагностики аденоміоза.

При виконанні соноеластографії обиралася так звана «зона інтересу» (колірне вікно - Q-Box) з подальшим очікуванням стабілізації зображення (регулювання параметрів В-режиму і колірної еластографії для отримання однорідного фарбування колірного вікна інтересу). Дослідження і виміри проводили в гінекологічному режимі, діапазоні шкали значень модуля Юнга 0-180 кПа, за необхідності збільшували до 300 кПа без додаткової компресії при мінімізації можливих рухів датчиком.

Нами було досліджено пацієток контрольної групи, тобто без патології ендометрію задля отримання показники середніх показників модуля Юнга. Дослідження проводили як у першу, так і другу фази менструального.

Було відзначено відсутність розбіжностей у показниках першої та другої фази менструального циклу. Таким чином, можна дійти висновку, що незмінений міометрій достовірно не змінює свою щільність протягом всього менструального циклу.

У групі аденоміозу відзначалося достовірне збільшення медіани (Me) E_{mean} , яка становила 57,7 кПа при діапазоні від мінімального 15,6 до максимального 133,9 кПа і була достовірно вище показників контрольної групи – 24,7 кПа ($p < 0,05$). Медіана E_{max} становила 74,7 кПа (від 19,9 до 112,8 кПа), що достовірно відрізнялося від показників незміненого міометрію – 28,6 кПа ($p < 0,05$). Медіана середнього відхилення SD також достовірно відрізнялася від показника контрольної групи – 6,5 порівняно – 2,5 ($p < 0,05$) при розмаху діапазону від 1,8 до 18,3 порівняно з 1,4 до 5,8, відповідно.

У другій групі поєднання аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію відзначалося достовірне збільшення медіани (Me) E_{mean} , яка становила 70,98 кПа при діапазоні від мінімального 19,7 до максимального 281,3 кПа і була достовірно вище показників контрольної групи – 24,9 кПа ($p < 0,05$). Медіана E_{max} становила 92,8 кПа (від 28,7 до 300,0 кПа), що достовірно відрізнялося від показників незміненого міометрію – 28,6 кПа ($p < 0,05$). Медіана середнього відхилення SD також достовірно відрізнялася від показника контрольної групи – 10,2 порівняно – 2,5 ($p < 0,05$) при розмаху діапазону від 2,4 до 27,5 порівняно з 1,4 до 5,8, відповідно.

У третьої групи з гіперпластичними процесами ендометрію відзначалося достовірне збільшення медіани (Me) E_{mean} , яка становила 103,6 кПа при діапазоні від мінімального 43,5 до максимального 258,9 кПа і була достовірно вище показників контрольної групи – 24,9 кПа ($p < 0,05$). Медіана E_{max} становила 106,5 кПа (від 56,4 до 283,2 кПа), що достовірно

відрізнялося від показників незміненого міометрію – 28,6 кПа ($p < 0,05$). Медіана середнього відхилення SD також достовірно відрізнялася від показника контрольної групи – 13,6 порівняно – 2,5 ($p < 0,05$) при розмаху діапазону від 1,3 до 35,9 порівняно з 1,4 до 5,8, відповідно.

Diomidova VN. та співавт. [9] при визначенні жорсткості незміненого міометрію отримали значення $22,3 \pm 1,7$ кПа (8,4–40,5), що збігається з нашими результатами 24,7 (17,9–34,1 кПа), але у Manchanda S. и соавт ці показники були значно більше - $40,24 \pm 8,59$ кПа [10].

У дослідженні *ex vivo* Mitkov VV та співавт. [11] жорсткість міометрію при аденоміозі варіювала від його ступеня, зокрема найбільші значення модуля Юнга визначалися при дифузній формі аденоміоза III ступеня $260,57 \pm 22,68$ кПа (156,09–280,70 кПа), а при I-II ступеня – $70,02 \pm 9,20$ кПа (48,49–93,74 кПа). У нашому дослідженні у пацієток першої групи ми отримали тотожні значення - 71,8 (17,9–281,3 кПа).

Встановлено, що методика ультразвукової еластографії зсувної хвилі - малоінвазивний та доступний методом якісної діагностики, необхідної для того, щоб уникнути уточнення діагнозу хірургічним шляхом. Цей метод рекомендується використовувати в практичній діяльності з метою підвищення точності ранньої діагностики аденоміоза, а можливість оцінювання жорсткості тканин гіперпластичних процесів матки дозволить оцінювати ефективність передопераційної підготовки та оптимізувати тактику ведення пацієток.

Оскільки характер патологічного процесу аналізується як на підставі його макроскопічної оцінки, так і з урахуванням ретельного мікроскопічного дослідження, морфологічне дослідження біопсійного матеріалу є найдостовірнішим методом діагностики аденоміоза [1]. Незважаючи на інвазивність діагностики захворювання, необхідність виконання біопсії обумовлена тим, що гістологічне підтвердження діагнозу дає можливість виявити достовірні ознаки наявності малої інвазії ендометриюїдних вогнищ.

По результатам дослідження позитивна експресія судинного ендотеліального фактора росту була виявлена в мембранах епітеліоцитів залоз

осередків аденоміозу і базального шару ендометрія у матеріалах I та II досліджуваних груп (жінки з аденоміозом I–II ступеня та жінки з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія (поліп, гіперплазія ендометрія) та/або лейоміомою матки відповідно).

При цьому більш виражене значення експресії було характерно для епітеліального компонента ендометріюїдних гетеротопій. У функціональному шарі ендометрія експресія цього маркера була відсутня, а у базальному шарі ендометрія значення експресії судинного ендотеліального фактора росту було трохи вище в ділянках, що мають тенденцію до інвагінації у підлягаючий міометрій.

Експресія CD34 виявлялася позитивною інтенсивною реакцією в ендотелії спіральних артерій, в капілярах і клітинах строми ендометрія і міометрія і в осередках ендометріозу у жінок I та II досліджуваних груп. У III та IV досліджуваних групах (без аденоміозу) реакція була слабкою або помірною. Інтенсивність реакції свідчить про процес інтенсивності закладки судин і проліферації ендотеліоцитів, які вищі в обох групах з аденоміозом у порівнянні з групами без такого.

Осередки підвищення інтенсивності забарвлення у перехідній зоні та навколо осередків ендометріозу у I та II досліджуваних групах при імуногістохімічній реакції з гладком'язовим актином може свідчити про гіперплазію і гіпертрофію міометрія, що відбувається при аденоміозі за думкою і дослідженнями деяких авторів [45, 107, 108, 177].

Щодо Bcl-2, то в еутопічному ендометрії помірна або сильна, більш виражена при гіперпластичних процесах, в ектопічних осередках – завжди сильна, більш інтенсивна в епітеліальних клітинах залоз. Наші дані перекликаються з даними інших дослідників. Вже накопичено велику кількість даних про роль Bcl-2 в регуляції апоптозу при аденоміозі [219, 224]. Відомо, що у жінок з аденоміозом у тканинах ектопічного ендометрія в порівнянні з еутопічним відмічається посилення експресії антиапоптотичних і зниження експресії проапоптотичних факторів [221]. В ендометрії здорових

жінок рівень Vc1-2 циклічно змінюється, зменшуючись в менструальну і пізню проліферативну фази, в той час як при аденоміозі цього не відбувається [47].

Як видно з результатів нашого дослідження, патологічні стани слизової оболонки матки за допомогою гістероскопії діагностуються більш точно (що підтверджується висновками гістологічного дослідження), ніж аденоміоз, оскільки даний метод інструментального дослідження дозволяє переважно оглянути і оцінити стан слизових оболонок – ендocerвіксу і ендометрія. Однак, достовірно діагностувати наявність гетеротопних ендометріюїдних осередків в міометрії метод гістероскопії не дозволяє. Проте, не можна недооцінювати діагностичну цінність гістероскопії у виявленні осередків внутрішнього ендометріозу тіла матки, точність його діагностики залежить від форми і ступеня поширення патологічного процесу. Крім того, точність діагностики підвищується при проведенні гістероскопії з біопсією міометрія.

Встановлено, що строма ендометрія і перехідна зона стінки матки при аденоміозі та деяких проліферативних процесах ендометрія відрізняються як за оглядовою мікроскопічною картиною, так і за кількістю та розташуванням колагенових волокон, що може бути одним з диференційних критеріїв між патологічними процесами, які вивчалися у даному дослідженні.

На даний час продовжуються дослідження по визначенню відповідних біомаркерів для ранньої діагностики ендометріозу, а також факторів ризику його виникнення і характеру рецидивів. Виявлення значних потенційних біомаркерів могло б бути корисним для клініцистів як для висвітлення патогенезу ендометріозу, так і для моніторингу рецидивів.

Останнім часом усе більше уваги приділяється проблемі якості життя (ЯЖ) жінок, особливо враховуючи, що всі гінекологічні захворювання суттєво впливають не лише на стан фізичного здоров'я, а й на психологічне благополуччя та міжособистісні стосунки жінок [48, 63]. Прояви захворювань поступово погіршують здатність жінки виконувати повсякденні справи, призводять до погіршення загального самопочуття. Дія цих симптомів вивчена лише частково і потрібні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти

ступінь та вплив цього стану та життя жінки [22, 36].

Вивчення якості життя, пов'язаного із здоров'ям (Health Related Quality of Life – HRQoL) хворих за допомогою шкали-опитувача SF-36 істотно розширило уявлення про якість життя цих пацієнток до лікування. Передусім, це пов'язано з тим, що SF-36 є загальним опитувачем, що сприяє оцінці якості життя респондентів з різними захворюваннями, і порівнянню цього показника з таким у здорової популяції. Окрім цього, SF-36, незважаючи на стислість, володіє досить високою чутливістю [3,4].

При оцінюванні результатів опитування пацієнток прийнято дотримуватись розмежування на фізичні і психологічні компоненти здоров'я. До першого відносять фізичне функціонування, рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, інтенсивність болю і загальне здоров'я. До другого включені життєздатність, соціальне функціонування, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом, і психологічне здоров'я [5].

У пацієнток першої групи (з аденоміозом) показник «фізична активність (функціональність)» варіював від 12 до 24, досягаючи в середньому $18,2 \pm 2,6$ балу. Середній бал рольової активності, обумовленої фізичним станом цього показника, склав $6,2 \pm 2,5$ з коливаннями від 5 до 8 балів. Показник «Інтенсивність болю» за бальною шкалою варіював від 4 до 12 балів (у середньому - $8,2 \pm 1,7$). Щодо показника «загальне здоров'я», то до лікування він варіював у межах 6-18 балів (у середньому $12,6 \pm 3,1$). Життєздатність у хворих з аденоміозом варіювала від 11 до 22 (в середньому $17,8 \pm 3,3$ бала). Після проведеного лікування саме для цього показника зареєстровано максимальну зміну. При опитуванні переважали відповіді «більшу частину часу» і «часто», тому середній бал зменшився до $7,6 \pm 2,3$ балів.

У другій групі пацієнток з поєднанням аденоміоза I-II ступеня з гіперпластичними процесами ендометрія та/або лейоміомою матки (n=41) після лікування також була відмічена позитивна динаміка за усіма показниками, проте особливої уваги заслуговують результати в підгрупах «фізична активність», «інтенсивність болю», «життєздатність» і

«психологічне здоров'я». Показник фізична активність (функціональність) після хірургічного втручання у пацієток цієї групи в окремих анкетах підвищився до 30 балів (вища оцінка) і дорівнювали в середньому $26,6 \pm 4,5$ бали.

У пацієток третьої групи ($n=39$), до якої були залучені жінки тільки з гіперпластичними процесами ендометрія та/або лейоміомою матки, вірогідні поліпшення діагностовані за розділам фізична активність, життєздатність і психологічне здоров'я. Щодо змін якості життя у хворих з гіперпластичними процесами ендометрія за шкалою SF-36, то вірогідні поліпшення відзначні по розділах фізична активність, життєздатність і психологічне здоров'я.

Після трансвагінальної консервативної міомектомії показник фізичної активності (функціональність) в окремих пацієток підвищився до 30 балів і дорівнював у середньому $26,3 \pm 3,4$ бала.

Результати динаміки показників якості життя до та після лікування свідчать про достовірні зміни ($p < 0,05$) в усіх групах показників фізичної активності, життєздатності і психологічного здоров'я.

Проте в першій групі показник фізичної активності збільшився у 1,39 раза, що дорівнювало 39,6%, в другій - в 1,62 (62,2%), а в третій - 1,73 раза, тобто 73,1%. Таким чином, у хворих 3 групи з гіперпластичними процесами ендометрія після хірургічного втручання відзначено найбільше підвищення показника фізичної активності.

Достовірні зміни ($p < 0,05$) показника життєздатності демонструють зниження цього показника у першій групі від початкового значення в 2,34 разу (134,2%), у другій групі - в 2,1 разу (107,7%), а в третій групі - в 2,3 разу (127,3%) (рис.6.2).

Найвиразніше поліпшення життєздатності після проведеного лікування відзначили пацієтки першої групи з аденоміозом, що, ймовірно, обумовлено зниженням або повною відсутністю проявів дисменореї та менорагії, і, як наслідок, нормалізацією рівня гемоглобіну. Також тільки в цій групі відмічено

достовірно поліпшення такого показника якості життя як інтенсивність болю - з $8,2 \pm 1,7$ до $3,1 \pm 1,7$ балу ($p < 0,05$).

Статистично достовірні зміни ($p < 0,05$) показника психологічного здоров'я демонструють, що у першій групі цей показник знизився від початкового значення в 1,59 рази, що дорівнювало 58,6%, в другій групі - в 1,65 рази (65,5%), а у третій групі - в 1,43 рази (43,9%). Таким чином, після проведеного лікування істотне поліпшення показника психологічного здоров'я відзначили пацієнтки другої групи, у яких зниження психологічного навантаження було пов'язано з усуненням проблеми маткових кровотеч і діагностування після патоморфологічного дослідження відсутності злякисного процесу ендометрія.

Корнієнко С. М. (2013) вивчав клініко-анамнестичні особливості, психологічний статус і якість життя жінок пізнього репродуктивного і пременопаузального віку з невротичними розладами (НР) на тлі патології ендометрія. Автором було доведено, що поєднання гінекологічної і психічної патології погіршує клінічний прогноз кожної з них. Для таких пацієнток характерні переживання з приводу результатів діагностичного обстеження, ефективності лікування, що проводиться, передчуття проблем при можливому несприятливому результаті гінекологічної недуги, песимістична оцінка прогнозу розвитку репродуктивної патології [33].

Щодо змін якості життя у пацієнток відповідно до гінекологічного захворювання, розроблена велика кількість опитувачів, зокрема шкала-опитувач симптомів міоми матки та якості життя (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire, UFS-QOL), а також шкала-опитувач Nottingham Health Profile, адаптований до гінекологічних захворювань, але не було створено опитувачів виключно для жінок з аденоміозом, тому ми вважали за потрібне розробку шкали, яка б урахувала показники загального здоров'я, менструальної функції, статевого життя та працездатності, за якими можна визначити якість життя пацієнток з аденоміозом. Розроблений опитувальник

містить основні розділи - загальне здоров'я, менструальна функція та статеве життя, які визначаються по відповідям на 6 питань кожне.

Отримані результати свідчать про суттєве покращення якості життя пацієнток, залучених у дослідження. Зокрема, за всіма показниками було відзначено перехід з категорії низького рівня якості життя (16-24 бала) до середнього (8-15,5 балів) та майже високого рівня якості життя ($p < 0,01$).

Розроблений оригінальний опитувальник відображає основні показники якості життя пацієнток. Враховуючи той факт, що усі пацієнтки відзначали легкість у заповненні опитувача та поставлені конкретні питання, які турбують їх найбільш за все, опитувальник може бути рекомендований до використання у лікувальних закладах.

Аналізуючи результати проведеного лікування жінок з аденоміозом і/або гіперпластичними процесами ендометрію була визначена позитивна динаміка за показниками гормонів гіпофізу та функціонального стану яєчників, пролактину та тестостерону, показника судинно-ендотеліального фактору роста VEGF та медіани середнього значення модуля Юнга (кПа).

Було визначено достовірне зниження показника естрадіолу в 3-ій групі ($0,41 \pm 0,01$ пг/мл, $p < 0,05$) порівняно з групою контролю, але через 6 місяців показник естрадіолу збільшився до $0,74 \pm 0,1$ пг/мл, а через 12 місяців досяг $0,9 \pm 0,2$ пг/мл, що у 2,19 раза більше, ніж початкові значення.

Також було відзначено достовірне підвищення (у 5 разів) первинних показників у групі аденоміозу: $438,21 \pm 86,17$ пг/мл, який протягом 6 місяців знизився до $219,41 \pm 41,60$ пг/мл, а через 12 місяців – до $128,28 \pm 26,49$ пг/мл (у 3,4 раза) ($p < 0,05$).

У групі поєднання аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію первинний показник судинно-ендотеліального фактору роста перевищував контрольні значенні майже у 6 разів - $488,12 \pm 96,41$ пг/мл проти $76,35 \pm 15,83$ пг/мл ($p < 0,05$). Протягом 6 місяців лікування було визначено його зниження до $256,71 \pm 66,32$ пг/мл, а до 12-го місяця – до $167,16 \pm 49,13$ пг/мл, що залишалось достовірно вищим за контрольний показник, але зниження

відбулося у 2,92 рази ($p < 0,05$).

У групі жінок з аденоміозом первинний показник (Me) $E_{mean} 57,66 \pm 32,56$ кПа достовірно перевищував контрольні значення (у 2,21 рази – $24,90 \pm 3,70$), але під впливом лікувальння через 6 міс знизився до $42,63 \pm 23,48$ (у 1,28 рази), а через 12 міс – до $35,6 \pm 18,4$ кПа (у 1,53 рази), що достовірно не відрізнялося від показників контрольної групи ($p < 0,05$).

Тамим чином, все вище згадане повною мірою відповідає поставленим завданням дисертаційної роботи та обумовлює мету її написання.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання гінекології, яке полягає в удосконаленні ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу в жінок репродуктивного та перименопаузального віку, на основі встановлення взаємозв'язку клінічних показників, гормонального та імунологічного гомеостазу, ультразвукових характеристик та результатів морфогістохімічного дослідження задля покращення якості життя пацієнок.

1. Кожна друга хвора на аденоміоз перенесла АМК (52,6%), кожна третя - запальні захворювання матки (36,8%), гормональне обстеження пацієнок з аденоміозом виявило підвищення рівня ФСГ ($8,1 \pm 0,3$ мМО/мл, $p < 0,05$), пролактину ($11,9 \pm 1,5$ нг/мл), тестостерону ($1,1 \pm 0,1$ нмоль/л) та зниження рівня ЛГ ($6,9 \pm 0,9$ мМО/мл, $p < 0,05$), збільшення показника судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF) у 5 разів ($433,42 \pm 98,24$ пг/мл), порівняно з групою контролю, що свідчить про можливість використання зазначених клінічних, гормональних, імунологічних маркерів для ранньої діагностики аденоміозу.
2. Проведення соноеластографії зсувної хвилі показало відмінності за кольором картування міометрію пацієнок з аденоміозом від інших досліджуваних груп, де збільшення (Me) Emean ($57,7$ кПа) було вдвічі вище показників контрольної групи, а медіана Emax ($74,7$ кПа) достовірно відрізнялося від показників незміненого міометрію. Медіана середнього відхилення SD також відрізнялася від показника контрольної групи ($6,5$ порівняно – $2,5$ ($p < 0,05$)). Точність методу становила 89,7%, що дозволяє використовувати цей малоінвазивний та доступний метод з метою підвищення точності ранньої діагностики аденоміозу.
3. Імуногістохімічне дослідження біоптатів ендометрію виявило підвищення експресії VEGF в базальному шарі ендометрію ($6,65 \pm 0,01\%$) і в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу ($21,47 \pm 0,05\%$), а також

збільшення експресії антигену Ki-67 в ядрах епітеліальних клітин вогнищ аденоміозу ($12,2 \pm 0,03\%$) та в клітинах цитогенної стромы ($1,9 \pm 0,02\%$) що підтверджує інтенсифікацію процесу неоваскуляризації у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм, тому ці маркери (VEGF та Ki-67) можуть використовуватись як діагностичні у післяопераційній діагностиці аденоміозу.

4. Розроблений оригінальний опитувальник, який містить показники загального здоров'я, менструальної функції, статевого життя та працездатності допомагає визначити якість життя пацієнток з аденоміозом до та після проведеного лікування. Він відрізняється легкістю у заповненні та інтерпретації результатів опитування, оскільки містить 4 основних розділи, які визначаються по відповідям на 6 питань кожне та може бути рекомендований до використання у лікувальних закладах.
5. Аналізуючи результати через 6 та 12 місяців після проведеного лікування жінок з аденоміозом була визначена позитивна динаміка показників гормонів гіпофізу, а саме зниження ФСГ (з $8,1 \pm 0,3$ мМО/мл, до $7,5 \pm 0,5$ мМО/мл та $6,3 \pm 0,4$ мМО/мл) та пролактину (з $11,7 \pm 1,5$ нг/мл до $8,6 \pm 1,5$ нг/мл та $7,8 \pm 1,8$ нг/мл), підвищення ЛГ (з $6,9 \pm 0,9$ мМО/мл до $7,6 \pm 0,6$ мМО/мл та $8,7 \pm 0,4$ мМО/мл), а також показників функціонального стану яєчників, у вигляді зниження естрадіолу (з $2,16 \pm 0,1$ пг/мл до $1,95 \pm 0,2$ пг/мл та $1,32 \pm 0,2$ пг/мл,) та підвищення прогестерону (з $1,81 \pm 0,2$ нмоль/л до $2,0 \pm 0,1$ нмоль/л та $2,1 \pm 0,2$ нмоль/л). Рівень тестостерону змінився (з $1,11 \pm 0,1$ нмоль/л до $1,09 \pm 0,1$ нмоль/л та до $0,64 \pm 0,1$ нмоль/л, судинно-ендотеліального фактору росту (з $438,21 \pm 86,17$ пг/мл до $219,41 \pm 41,60$ пг/мл, та до $128,28 \pm 26,49$ пг/мл (у 3,4 рази). У групі жінок з аденоміозом первинний показник (Me) $E_{mean} 57,66 \pm 32,56$ кПа достовірно перевищував контрольні значення (у 2,21 раза – $24,90 \pm 3,70$), але під впливом лікування через 6 міс знизився до $42,63 \pm 23,48$ (у 1,28 раза), а через 12 міс – до $35,6 \pm 18,4$ кПа (у 1,53 раза), що достовірно не відрізнялося від показників контрольної групи ($p < 0,05$).

6. Розроблений алгоритм ранньої діагностики аденоміозу на основі отриманих клінічних, гормональних, імунологічних, соноеластонафічних, морфологічних, імуногістохімічних даних дозволив запропонувати маркери прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності його лікування, що дозволило покращити якість життя пацієнток в 2,3 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Крім анамнестичного, клінічного та гормонального обстеження (ФСГ, ЛГ, пролактин, тестостерон, естрадіол, прогестерон) необхідно проводити дослідження крові з визначенням показника судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), збільшення якого вище 400 пг/мл може свідчити про наявність аденоміозу. Для підвищення точності верифікації аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрію рекомендовано використовувати в практичній діяльності, крім ультразвукового дослідження соноеластографію, як неінвазивний та доступний метод ранньої діагностики. Проведення соноеластографії зсувної хвилі демонструє відмінності за кольором картування міометрію пацієток з аденоміозом: збільшення (Me) Emean (54,7 кПа), медіана Emax (75,9 кПа). Медіана середнього відхилення SD перевищує (6,3) при розмаху діапазону від 1,8 до 18,3.

2. Для проведення диференціальної діагностики аденоміозу з патологічними змінами ендометрію у вигляді гіперплазії і поліпів ендометрію, які часто супроводжують внутрішній ендометріоз, необхідно використовувати гістероскопію з прицільною біопсією міометрію. Визначення показників VEGF та Ki-67 у біоптатах ендометрію з підлягаючим міометрієм, отримані при гістероскопії можуть використовуватися як діагностичні у виявленні аденоміозу, у тому числі асоційованого з гіперпластичними процесами ендометрію та/або лейоміоми матки. При підвищенні експресії VEGF в базальному шарі ендометрію ($6,65 \pm 0,01\%$) і в мембранах епітеліоцитів залоз осередків аденоміозу ($21,47 \pm 0,05\%$), а також збільшення експресії антигену Ki-67 в ядрах епітеліальних клітин вогнищ аденоміозу ($12,2 \pm 0,03\%$) та в клітинах цитогенної стромы ($1,9 \pm 0,02\%$) можна використовувати їх як діагностичні маркери аденоміозу.

3. Розроблений опитувач з оцінки якості життя пацієток хворих на аденоміоз (4 основних розділи , які включають дані показників загального здоров'я, менструальної функції, статевого життя та працездатності, по 6 питань у кожному) рекомендовано для використання у практичній діяльності

лікарів, що допоможе в оцінюванні динаміки основних показників пацієнток та корекції лікувальної тактики. Важливо запропоувати відповіді на запитання опитувача при першому відвідуванні лікаря та після проведеного лікування, повторити через 6 та 12 місяців (Додаток В). Запропонований алгоритм ранньої діагностики аденоміозу з урахуванням маркерів його прогнозування та визначення критеріїв ефективності його лікування, може бути використаний лікарями-гінекологами практиками (Додаток Г).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА и др. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации по ведению больных. М.; 2015; 2015. 92 с.
2. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. М.; 2015. 100 с.
3. Адамян ЛВ, Азнаурова ЯБ. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза. Проблемы репродукции. 2015;21(2):66-77.
4. Акопян РА, Печеникова ВА. Морфологические и иммуногистохимические особенности лейомиоматозной пролиферации, ассоциированной с аденомиозом. Вестник российской военно-медицинской академии. 2017;1(57): 55-60.
5. Алдангарова ГА, Сулейманова АА. Оптимизация диагностики и лечения эндометриоза матки. Вестник хирургии Казахстана. 2016; 3:5-10.
6. Анфигенова ЕА. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика аденомиоза: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Минск, 2017.
7. Арутюнян АФ, Гайдуков СН. Новые аспекты патогенетически обоснованной терапии аденомиоза в сочетании с миомой матки. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;6.
8. Арутюнян АФ, Гайдуков СН, Костюшов ЕВ. Состояние органного кровотока у пациенток при аденомиозе. Педиатр. 2013;4(2):28-32.
9. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Забудський ОВ. Етіопатогенетичні фактори розвитку аденоміозу та гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку. Одеський медичний журнал. 2018; 2:19-22.
10. Бенюк ВО, Курочка ВВ, Бенюк СВ, Алтібаєва ДМ. Менструальна функція у жінок з аденоміозом у поєднанні з гіперпластичними

- процесами ендометрія на тлі гормонотерапії. Здоровье женщины. 2017; 4:115-7.
11. Беженарь ВФ, Комличенко ЭВ, Ярмолинская МИ. и др. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки. Акушерство и гинекология. 2016; 1: 80-7.
 12. Бирчак ІВ, Гошовська АВ. Особливості загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з ендометріозом. Буковинський медичний вісник. 2016; 20(3):224-6.
 13. Буланов МИ. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций. Т.2 М.: Издательский дом Видар-М; 2017. 560с.
 14. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Гаврилова Т.Ю. Дополнительные критерии оценки стадий распространения аденомиоза. Проблемы репродукции. 2006; 3: 6-9.
 15. Веропотвелян П.Н. Эндометриоз: взгляд практического врача на патогенез [Текст] / П.Н. Веропотвелян, А.А. Бондаренко, Н.П. Веропотвелян // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – №9. – С. 23-28.
 16. Гаврилова Т.Ю. Аденомиоз: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М, 2007.
 17. Гайдуков С.Н. Значимость эхографии и доплерографии в диагностике аденомиоза / С.Н. Гайдуков, А.Ф. Арутюнян, Е.В. Костюшов // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4.
 18. Давыдов А.И., Пашков В.М., Шахламова М.Н. Аденомиоз: новый взгляд на старую проблему. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016; 15(2): 59-66.
 19. Дамиров М. М. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача: монография / М. М. Дамиров, О. Н. Олейникова, О. В. Майорова. – Москва: Бином, 2013. – 152 с.
 20. Диомидова В.Н., Захарова О.В., Петрова О.В. Эластография сдвиговой волной в оценке эндометрия и миометрия у здоровых женщин

- репродуктивного возраста. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015; 5: 51–6.
21. Дынник О.Б. Сдвигововолновая эластография и эластометрия паренхимы печени (методические аспекты) / О.Б. Дынник, А.В. Линская, Н.Н. Кобыляк // Променева діагностика, променева терапія. – 2014. – № 1-2. – С. 73-82.
22. Евсина, О. В. Качество жизни в медицине – важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) / О. В. Евсина // Электронный научный журнал «Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие» www.humjournal.ru / E-mail: humjournal@rzgmu.ru, 2013. – № 1. – С. 119–133.
23. Есипова И.А. Эхографические критерии внутриматочной патологии при трехмерной ультразвуковой визуализации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2015.
24. Жигаленко А.Р., Карахалис Л.Ю., Папова Н.С. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;(4):65-73.
25. Завалко А.Ф., Котельникова Н.А. Гиперплазия эндометрия — патогенетические аспекты, классификация и распространенность патологии среди пациенток репродуктивного возраста (обзор литературы) // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье. 2016. №1. С. 22–27.
26. Запорожан В.М. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом [Текст] / В.М. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.В. Камінський // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – №4. – С. 7-12.
27. Запорожченко М. Б. Результати ультразвукового дослідження і магнітно-резонансної томографії в жінок, хворих на поєднану патологію матки лейоміому та аденоміоз / М. Б. Запорожченко, А. В. Сидоренко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2019. - № 1. - С. 89-93.

- 28.Зотова О.А. Аденомиоз: клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения / О.А. Зотова, Н.В. Артымук // Гинекология: журнал для практикующих врачей. - 2013. - Т. 15. - № 6. - С. 31-34.
- 29.Ищенко А.И. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза / А.И. Ищенко, Е.Н. Жуманова, А.А. Ищенко, О.Ю. Горбенко, Е.А. Чунаева, Э.С. Агаджанян, Я.С. Савельева // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2013. - № 3. - Т. 7. - С. 30-36.
- 30.Коган А.Е., Аكوпова Е.О., Унанян А.Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений // Пространство и время. 2017. № 1 (27). С. 251–259.
- 31.Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Шкляр А.А., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности очаговой, узловой и диффузной форм аденомиоза. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016; 3(1): 18–22.
- 32.Колесник А. В. Клинические аспекты сочетания аденомиоза и гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / А. В. Колесник // Здоровье женщины. – 2013. – № 4. – С. 109-111.
- 33.Корниенко С.М. Невротические расстройства и патология эндометрия у женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста Медико-соціальні проблеми сім'ї, Том 18, № 4 • 2013. 65-70
- 34.Косей Н. В. Особливості локального гормонального гомеостазу в жінок фертильного віку при гіперпроліферативних захворюваннях матки / Н. В. Косей, Н. Ф. Захаренко, В. П. Ковбасій // Здоровье женщины. - 2013. - № 1. - С. 145-148
- 35.Косілова С. Є. Клінічний досвід лікування аденоміозу в жінок репродуктивного віку / С. Є. Косілова // Клінічна та експериментальна патологія. - 2015. - Т. 14, № 1. - С. 81-83.
- 36.Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль / И.В. Кузнецова //

- Акушерство и гинекология. - 2013. - № 5.
37. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.:МОРИОН, 2001. – 408 с., с. 144–155.
38. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли – Москва: Мир, 1960. – 648 с.
39. Линде В.А., Резник М.В., Тарасенкова В.А., Собакина Д.А. Аденомиоз как самостоятельное заболевание (обзор литературы). Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. № 3–4 / 2018. 70-74.
40. Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. М.: ГЭОТАР-Медицина; 2010. 192 с.
41. Меджидова А.М., Эседова А.Э. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом // Исследования и практика в медицине. 2017. № 4 (4). С. 89–98.
42. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов – Л.: Медицина, 1969. – 406 с.
43. Митьков В.В., Хуако С.А., Саркисов С.Э., Митькова М.Д. Количественная оценка эластичности миометрия в норме. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011; 5: 14–9.
44. Митьков В.В., Хуако С.А., Цыганов С.Е., Кириллова Т.А., Митькова М.Д. Сравнительный анализ данных эластографии сдвиговой волной и результатов морфологического исследования тела матки (предварительные результаты). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013; 5: 99–114.
45. Могильная Г.М., Куценко И.И., Симовоник А.Н. Переходная зона матки и аденомиоз // Журнал анатомии и гистопатологии. 2018. № 7 (1). С. 108–117.

46. Молчанова О. В. Міома матки та аденоміоз: до питання поєднання діагнозів / О. В. Молчанова // Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - Т. 16, № 2(1). - С. 155-156
47. Непомнящих Л.М. Иммуноцитохимический анализ пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия и миометрия при очаговом и стромальном аденомиозе / Л.М. Непомнящих, Е.Л. Лушникова, О.П. Молодых, А.К. Пичигина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 4. – С. 511–516.
48. Оразов М.Р. Некоторые гистероскопические критерии диагностики тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М.Р. Оразов // Трудный пациент. - 2015. - № 8-9.
49. Павловская М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. №2(50). С. 123–127.
50. Панкратов В.В., Ягудаева И.П., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Качество здоровья и отдаленные результаты гистерорезектоскопии у больных подслизистой миомой матки Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2012, т. 11, №3, с. 5–10
51. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Казань, 2004. – 288 с.
52. Печеникова В.А. К вопросу о патогенетических механизмах развития и прогрессии внутреннего генитального эндометриоза-аденомиоза /А. Печеникова, Р.А. Акопян, И.М. Кветной // Журнал Акушерства и женских болезней. - 2015. - С. 51-58.
53. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Э. Пирс – Москва: Иностранная литература, 1962. – 962 с.
54. Побединский Н.М. Цветовое доплеровское картирование и доплерометрия артерий миометрия и эндометрия / Н.М. Побединский, Е.В. Федорова, И.Д. Хохлова, А.Д. Липман // Ультразвуковая

- диагностика. -2016 - № 1. - С. 54-62.
55. Поздняков С.А. Трансвагинальная эхография в диагностике аденомиоза и цервикального эндометриоза / С.А. Поздняков, Р.Я. Абдуллаев, О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая // Вестник Харьковского Национального Университета им. В.Н. Каразина. - 2006. - № 12. - С. 123-127.
56. Поморцев А.В. Ультразвуковая диагностика аденомиоза /В. Поморцев, К.А. Лобанов, А.Г. Зубахин, Т.Б. Макухина // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - № 2 (151). - С. 116-123.
57. Принципы и методы гисто-цитохимического анализа в патологии / Под ред. А.П. Авцына, А.И. Струкова, Б.Б. Фукса. – Изд-во «Медицина», Ленинградское отделение, 1971. – 368 с.
58. Прудніков П. М. Аденоміоз: діагностика, тактика лікування та відновлення репродуктивної функції / П. М. Прудніков // Здоровье женщины. - 2018. - № 8. - С. 30-32
59. Прудніков П. М. Роль клініко-анамнестичних даних у розвитку аденоміозу на сучасному етапі / П. М. Прудніков // Здоровье женщины. - 2017. - № 4. - С. 54-56.
60. Прудніков П. М. Поєднання аденоміозу і гіперпластичних процесів матки: удосконалена тактика діагностики та лікування / П. М. Прудніков // Здоровье женщины. - 2017. - № 7. - С. 132-134
61. Райскина М. Е. Статистическая обработка медицинских данных / М. Е. Райскина, Д.-М. А. Акялене. – Вильнюс: Мокслас, 1989. – 102 с
62. Райхлин Н.Т., Райхлин А.Н. Регуляция апоптоза в физиологических условиях и в опухолях. Вопросы онкологии. 2002; 48 (2): 159-71.
63. Рассказова, Е. И. Методы диагностики качества жизни в науках о человеке / Е. И. Рассказова // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология, 2012. – № 3. – С. 95.–107.
64. Руженков В.А. Швец К.Н. Медико-психологические характеристики и психические расстройства при генитальном эндометриозе Научные

- ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2016. № 19 (240). Выпуск 35
С.23-29
65. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Что такое миома матки? СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2016. 216 с.
66. Саидданеш Ш.Ф., Чупрынин В.Д., Хилькевич Е.Г., Буралкина Н.А., Павлович С.В., Данилов А.Ю., Чурсин В.В. Современные методы диагностики распространенных форм эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 39–43.
67. Самоделкин Е.И. Современные гистологические особенности аденомиоза у пациенток репродуктивного возраста / Е.И. Самоделкин, П.В. Косарева, Е.Н. Трясцина // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. - Челябинск, 2015. - 130 с.
68. Сенчук А. Я. Деякі особливості внутрішнього ендометріозу / А. Я. Сенчук, І. І. Чермак // Тези доповідей ІХ конгресу світової Федерації Українського лікарського товариства. – Київ, 2012. – С. 133.
69. Сенчук А.Я. Патоморфологічні та імуногістохімічні маркери ендометрія та лейоміоматозних структур на фоні аденоміозу / А. Я. Сенчук, С. Г. Гичка, О. Б. Покровенко, І. О. Доскоч // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. - 2016. - № 2. - С. 98-100
70. Сидоренко А. В. Морфологічні особливості аденоміозу у жінок репродуктивного віку, які мають поєднану патологію матки / А. В. Сидоренко // Одеський медичний журнал. - 2018. - № 2. - С. 44-49.
71. Сорокина А.В. Патогенез, прогнозирование и постгеномная диагностика аденомиоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2012.
72. Стрижаков А.Н. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, В.М. Пашков, А.И. Давыдов. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. - 312 с.
73. Тапильская Н.И. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия / Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков, Т.Б. Шанина //

- Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2015. – Т. 5. - №1. – С. 62–68.
74. Татарчук Т. Ф. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №3. – С. 36-42.
75. Тихомиров А.Л. Новая концепция возможного патогенеза эндометриоза. Обоснование профилактики / А.Л. Тихомиров, И.Б. Манухин, А.Е. Батаева // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 1. - С. 6-10.
76. Тихончук Е.Ю. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом / Е.Ю. Тихончук, А.В. Асатурова, Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 12.
77. Тухбатуллин М.Г. Эхография в диагностике аденомиоза / М.Г. Тухбатуллин, Г.Р. Ахунова, Р.Р. Ахунова // «Практическая медицина». - 2015- № 1(86). - С. 32-37.
78. Унанян А.Л. Активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференциальный подход к терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // Акушерство гинекология и репродуктология. - 2012. - Т. 6. - № 2. - С. 25-30.
79. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Демура Т.А., Демура С.А. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. Акушерство и гинекология. 2013; 4: 10-3.
80. Фещенко Ю.І. Процедура адаптації міжнародного опитувальника якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою. Український пульмонологічний журнал. 2002;3:9-11
81. Чайка А. В. Ультразвукова діагностика аденоміозу матки / А. В. Чайка, О. М. Носенко, М. Р. Оразов, О. Г. Білоусов // Медико-соціальні проблеми сім'ї. - 2013. - Т. 18, № 4. - С. 46-49
82. Чехоева А.Н., Габараев Г.М., Бароева М.Д Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с

- современных позиций (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание – 2019 – N 4 – 41-49
83. Чубей Г. В. Сучасні підходи до лікування жінок з аденоміозом та хронічними запальними захворюваннями органів малого таза з урахуванням морфофункціонального стану ендометрія / Г. В. Чубей // Здоровье женщины. - 2015. - № 1. - С. 154-157.
84. Шакирова Е.А., Зотова О.А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия // Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1, № 2. С. 76–82.
85. Шешукова Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, М.Н. Фомина // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 4.
86. Шкляр А.А., Адамян Л.В., Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Козаченко И.Ф., Гаврилова Т.Ю., Кононов С.Н. Трудности диагностики узловой и диффузной форм аденомиоза. Акушерство и гинекология. 2015; 3: 67-72.
87. Abbott J.A. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)- Pathogenesis, diagnosis and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017. V. 1. No. 40. P. 68–81.
88. Acar S, Millar E, Mitkova M, Mitkov V. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis Ultrasound. 2016, Vol. 24(4) 205–213
89. Acién M., Acién P. Normal embryological development of the female genital tract. Female genital tract congenital malformations. London: Springer; 2015: 3-14.
90. Ahmed A.I., Mahmoud A.E.A., Fadiel A.A., Frederick N. Comparison of 2-, 3D and Doppler ultrasound with histological findings in adenomyosis. Fertil. Steril. 2007; 88(Suppl. 1): S82.

91. Aleksandrovych V, Basta P, Gil K. Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Jun;28(6):839-846. doi: 10.17219/acem/79176.
92. Aleksandrovych V, Bereza T, Sajewicz M, Walocha JA, Gil K. Uterine fibroid: Common features of widespread tumor (Review article). *Folia Med Cracov*. 2015;55(1):61–75.
93. An M, Li D, Yuan M, Li Q, Zhang L, Wang G. Interaction of macrophages and endometrial cells induces epithelial–mesenchymal transition-like processes in adenomyosis. *Biol Reprod*. 2017;96(1):46–57.
94. Andres Marina Paula, Borrelli Giuliano Moysés, Ribeiro Juliana, Baracat Edmund Chada, Abrão Mauricio Simões, Kho Rosanne M Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis *J Minim Invasive Gynecol*. 2018 Feb;25(2):257-264. и doi: 10.1016/j.jmig.2017.08.653. Epub 2017 Aug 30.
95. Ates S, Ozcan P, Aydin S. Differences in clinical characteristics for the determination of adenomyosis coexisting with leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(3):307–312.
96. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 2013; 34: 169–184.
97. Bedaiwy M.A., Dahoud W., Skomorovska-Prokvolit Y., Liu J.H., Falcone T., Mesiano S. Expression of progesterone receptor isoforms-A and-B in adenomyosis // *Fertil Steril*. - 2013. - № 100. - P. 387.
98. Benadiano G., Brosens I., Habib M. Adenomyosis: the approach from the point of view of the life cycle. *Reproductive Biomedicine*. 2015; 30 (3): 220–232.
99. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(1):1–9.
100. Benagiano G. Adenomyosis and Endometriosis Have a Common Origin / G. Benagiano, I. Brosens // *The Journal of Obstetrics and Gynecology*

- of India. - 2011. - № 61(2). - P. 146-152.
101. Benagiano G., Brosens I., Habib M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reprod. Biomed. Online*. 2015; 30: 220-32.
 102. Benaglia L., Cardellicchio L., Leonardi M. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reproductive Biomedicine*. 2014; 29 (5): 606–611.
 103. Benetti-Pinto CL, Mira TAA, Yela DA, Teatin-Juliato CR, Brito LGO. Pharmacological Treatment for Symptomatic Adenomyosis: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019 Sep;41(9):564-574. doi: 10.1055/s-0039-1695737. Epub 2019 Sep 23.
 104. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4): 511–521.
 105. Besker C. M. [Angiogenesis and endometrioses] / C. M. Besker, J. Bartley, S. Mechsner // *Zentralbl. Gynaecol.* –2004. – Vol. 126, № 4. – P. 252-258. –German.
 106. Bird C. C., McElin Th. W., Manalo-Estrella P., et al. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1972; 112: 583–93. doi: 10.1016/0002-9378(72)90781-8.
 107. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta*. 2016;34(2):100–105.
 108. Brosens I., Derwig I., Brosens J., Fusi L., Benagiano G., Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum. Reprod*. 2010; 25(3): 569-74. doi: 10.1093/humrep/dep474.
 109. Capezzuoli T, Vannuccini S, Fantappiè G, Orlandi G, Rizzello F, Coccia ME, Petraglia F. Ultrasound findings in infertile women with endometriosis: evidence of concomitant uterine disorders. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Mar 5:1-5. doi: 10.1080/09513590.2020.1736027

110. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Nov;15(11):666-682.
111. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, Gordts S, Guo SW, Just PA, Noël JC, Pistofidis G, Van den Bosch T, Petraglia F. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020 Apr 15;26(3):392-411. doi: 10.1093/humupd/dmz049.
112. Chapron C., Tosti C., Marcellin L., Bourdon M., Lafay-Pillet M.-Ch., Millischer A.-E., Streuli I., Borghese B., Petraglia F., Santulli P. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes // *Human Reproduction*. - 2017. - № 32(7). - P. 1393-1401
113. Chen Q, Li YW, Wang S, Fan QB, Shi HH, Leng JH, Sun DW, Lang JH, Zhu L. Clinical Manifestations Of Adenomyosis Patients With Or Without Pain Symptoms. *J Pain Res*. 2019 Nov 14; 12:3127-3133. doi: 10.2147/JPR.S212117.
114. Chen Y, Zhu B, Zhang H, et al. Epigallocatechin-3-gallate reduces myometrial infiltration, uterine hyperactivity, and stress levels and alleviates generalized hyperalgesia in mice induced with adenomyosis. *Reprod Sci*. 2013;20(12):1478–1491.
115. Cockerham A. Z. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology / A. Z. Cockerham // *J. Midwifery Womens Health*. – 2012. – Vol. 57, № 3. – P. 212-220.
116. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med* 2013; 34: 238–253.
117. Cunningham R.K., Horrow M.M., Smith R.J., Springer J. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *Radiographics*. 2018. V. 38. No. 5. P. 1576–1589.

118. Curtis KM, Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Disruption of the endometrial–myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(3):543–544.
119. Czin V., Dan X., Yang Y. et al. Expression of Grim-19 in the foci of adenomyosis and its possible role in the pathogenesis of the disease. *Fertility and sterility.* 2016; 105 (4): 1093–1101.
120. Dabbs D.J. *Diagnostic immunohistochemistry.* – Churchill Livingstone, 2006. – 828p.
121. Dakhly DM, Abdel Moety GA, Saber W, et al. Accuracy of hysteroscopic endomyometrial biopsy in diagnosis of adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 364–371.
122. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 181:289–293.
123. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Santangelo F, Zizolfi B, Tanos V, Perino A, De Wilde RL. The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2518396. doi: 10.1155/2017/2518396. Epub 2017 Aug 9.
124. Dzhamalutdinova KM, Kozachenko IF, Gus AI, Adamyan LV. [Modern aspects of the pathogenesis and diagnosis of adenomyosis. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018; 1:29-34. doi:10.18565/aig.2018.1.29-34
125. 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. doi: 10.1155/2017/8967803
126. Elbohoty A.E.H., Tharwat A.A., Al-Mahdy M.M. Topographical distribution of estrogen and progesterone receptors in the endometrium at anterior and posterior uterine walls. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2015; 4(1): 996-1006.
127. Exacoustos C. Imaging for the evaluation of endometriosis and

- adenomyosis / C. Exacoustos, L. Manganaro, E. Zupi // Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology. 2014. - Vol. 28 (5). - P. 655-681.
128. Exacoustos C., Alabiso G., Alio L., Arena S., Barbasetti di Prun A., Bergamini V. et al. Adenomyosis: what the patient needs. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016; 23(4): 476-88.
129. Ferreira de Souza L.R.M., Alencar De Nicola A.L., De Nicola H. Atlas of Imaging in Infertility: A Complete Guide Based in Key Images. - 2017. – «Springer». - 213 P.
130. Frank ML, Schafer SD, Mollers M, et al. Importance of transvaginal elastography in the diagnosis of uterine fibroids and adenomyosis. *Ultraschall Med* 2016; 37: 373–378.
131. Garawaglia E., Audrey S., Annalisa J., Stefano F., et al. Adenomyosis and its effect on fertility women. *Iran J Med Reprod.* 2015; 13 (6): 327–336.
132. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q* 2007; 23: 255–268.
133. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018 Mar; 109(3):380-388.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006.
134. Graziano A, Lo Monte G, Piva I. Diagnostic findings in adenomyosis: A pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(7):1146–1154
135. Greaves P, White IN. Experimental adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):503–510.
136. Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, Perniciano M, Jurado M, Melis GB, Alcazar JL. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the recto-sigmoid: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47(3): 281–9. doi:10.1002/uog.15662.
137. Guo S.W. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women

- with symptomatic adenomyosis / S.W. Guo, X. Mao, Q. Ma // *Fertil Steril.* - 2013. - Vol. 99(1). - P. 231-240.
138. Habiba M., Benagiano G. The role of the myometrium in adenomyosis. *Uterine adenomyosis.* Springer International Publishing; 2016: 81-102.
139. Hamdan M., Omar S.Z., Dunselman G. et al. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125. № 1. P. 79–88.
140. Haney A.F. Endometriosis, macrophages and adhesions. *Prod. Clin. Biol. Res.* 1993; 381: 19–44.
141. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decalvas G, Taniguchi F. The impact of adenomyosis on women's fertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71(9):557–568.
142. Hauth EA, Jaeger HJ, Libera H, Lange S, Forsting M. MR imaging of the uterus and cervix in healthy women: determination of normal values. *Eur Radiol.* 2007;17(3):734–742.
143. Henderson I., Raine-Fenning N., Asif S. Adenomyosis and its effect on reproductive outcomes. *J Womens Health Care.* 2014; 3 207. doi: 10.4172/2167-0420.1000207.
144. Hong S.C., Khoo C.K. An update on adenomyosis uteri // *Gynecology and Minimally Invasive Therapy.* - 2016. - Vol. 5. - Issue 3. - P. 106-108.
145. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *AJR Am J Roentgenol.* 1983; 141:1119 –28.
146. Huchon C, Aubry G, Ploteau S, Fauconnier A. Specific clinical signs suggestive of endometriosis (excluding adenomyosis) and questionnaires of symptoms, pain and quality of life: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018 Mar;46(3):168-176. French.
147. Ibrahim M.G., Sillem M., Plendl J., Chiantera V., Sehouli J., Mechsner S. Myofibroblasts Are Evidence of Chronic Tissue Microtrauma at the

- Endometrial-Myometrial Junctional Zone in Uteri With Adenomyosis // *Reprod Sci.* - 2017. - № 24(10). - P. 1410-1418.
148. Jiang J.F., Sun A.J., Xue W. et al. Aberrant expressed long non-coding RNA in the eutopic endometrium of patients with myoma adenomyosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2016; 199: 32–37.
149. Johnson N., Hummelshoj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013; 28(6): 1552-68. doi: 10.1093/humrep/det050.
150. Kang S, Li SZ, Wang N, et al. Association between genetic polymorphisms in fibroblast growth factor (FGF)1 and FGF2 and risk of endometriosis and adenomyosis in Chinese women. *Hum Reprod.* 2010;25(7):1806–1811.
151. Kang S, Zhao J, Liu Q, Zhou R, Wang N, Li Y. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with the risk of developing adenomyosis. *Environ Mol Mutagen.* 2009; 50:361 – 366.
152. Kayani SI, Pundir J, Omanwa K. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy: a one-year follow-up study. *Minerva Ginecol.* 2016 Aug;68(4):412-7. Epub 2015 May 28. PMID: 26018242
153. Kepkep K., Tuncay Y.A., Goynumer G., Tural E. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30(3): 341-5.
154. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K. et al. Participation factor-induced epithelial-mesenchymal transition of human hepatocyte growth in adenomyosis. *Biol. Reprod.* 2015; 92 (2): 35.
155. Kido A, Fujimoto K, Matsubara N, Kataoka M, Konishi I, Togashi K. A layer of decreased apparent diffusion coefficient at the endometrial-myometrial junction in uterine adenomyosis. *Magn Reson Med Sci.* 2015;15(2):220–226.

156. Kim SC, Lee NK, Yun KY, Joo JK, Suh DS, Kim KH. A rapidly growing adenomyosis associated with preterm delivery and postpartum abscess formation. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(4):620–622.
157. Kishi Y. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification / Y. Kishi, H. Suginami, R. Kuramori, M. Yabuta, R. Suginami, F. Taniguchi // *Am J Obstet Gynecol.* - 2012. - Vol. 207(2). - P. 114-117
158. Koike N, Tsunemi T, Uekuri C, et al. Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis (Review). *Oncol Rep.* 2013;29(3):861–867.
159. Kok V.C., Tsai H.J., Su C.F., Li C.K. Risks for ovaries, endometrium, breast, colorectal and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2015; 25 (6): 968–76.
160. Koliba P, Kužel D, Fanta M. Endometrióza a kvalita života [Endometriosis and quality of life]. *Ceska Gynekol.* 2017 Fall;82(5):411-418.
161. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., Wattiez A., Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil. Steril.* 2012; 98(3): 564-71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061.
162. Koshiyama M., Suzuki A., Ozava M. et al. Adenocarcinomas arising from uterine adenomyosis: a report of four cases. *Inter J Gynecol Pathol.* 2002; 21 (3): 239–245.
163. Koumantakis EE, Panayiotides JG, Goumenou AG, et al. Different HLA-DR expression in endometriotic and adenomyotic lesions: Correlation with transvaginal ultrasonography findings. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 281:851 – 856.
164. Kunz G., Beil D., Huppert P., Noe M., Kissler S., Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum. Reprod.* 2015; 20(8): 2309-16.

165. Kunz G., Herbertz M., Beil D., Huppert P., Leyendecker G. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period. *Reprod. Biomed. Online.* 2007; 15: 681-5.
166. Kurjak A., Chervenak F.A. *Donald school textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology.* The Health Sciences Publisher; 2017. 1111p.
167. Lacheta J. Uterine adenomyosis: pathogenesis, diagnostics, symptomatology and treatment. *Ceska Gynekol.* 2019 Spring;84(3):240-246.PMID: 31324117
168. Laganà AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, Rossetti D, Ban Frangež H, Vrtačnik Bokal E, Vitale SG. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *Int J Womens Health.* 2017 May 16;9:323-330.
169. Levгур M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: Symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol.* 2000;95(5):688–691.
170. Levy M, Mittal K, Chiriboga L, Zhang X, Yee H, Wei JJ. Differential expression of selected gene products in uterine leiomyomata and adenomyosis. *Fertil Steril.* 2007;88(1):220–223.
171. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker M., Stalf T., Huppert P., Mall G. et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291(4): 917-32. doi: 10.1007/s00404-014-3437-8.
172. Leyendecker G., Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR). *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2011; 5(2): 125-42. doi: 10.1515/HMBCI.2011.002.
173. Liu X., Shen M., Qi Q., Zhang H., Guo S.W. Proof of the epithelial-mesenchymal transition induced by tromobtsites of fibroblasts with transdifferentiation into myofibroblasts in the development of adenomyosis. *Hum. Reprod.* 2016; 31 (4): 734–49.

174. Luciano D.E., Exacoustos C., Albrecht L., LaMonica R., Proffer A., Zupi E., Luciano A.A. Three-dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013; 20(6): 803-10.
175. Manchanda S, Vora Z, Sharma R, Hari S, Das CJ, Kumar S, Kachhawa G, Khan MA. Quantitative sonoelastographic assessment of the normal uterus using shear wave elastography: An initial experience. *J. Ultrasound Med.* 2019; 38(12): 3183–9. doi:10.1002/jum.15019.
176. Matsuo K., Kaun S.S., Gualtieri M. et al. The importance of adenomyosis on a tumor progression and the outcome of the survival of endometrial cancer. *Ann. Surg.oncol.* 2014; 21 (13): 4246–55.
177. Mehaseb M.K., Charles Bell S., Pringle J.H., Habiba M.A. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil. Steril.* 2010; 93(7): 2130-6.
178. 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):529–533.
179. Moore E., Shafi M. Endometrial hyperplasia // *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.* 2013. №23(3). P. 88–93.
180. Naftalin J, Hoo W, Nunes N, Holland T, Mavrelos D, Jurkovic D. Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun;47(6):779-83. doi: 10.1002/uog.15798.
181. Nguyen M.S., Voci S. Adenomyomatosis // *Ultrasound Q.* - 2013. - № 29(3). - P. 215-217.
182. Ophir J, Alam SK, Garra BS, et al. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound. *J Med Ultrason* 2001; 29: 155–171.
183. Ophir J. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir, I. Cespedes, H. Ponnekanti [et al.] // *Ultrason Imaging.* – 1991. – Vol. 13, № 2. – P. 111-134.

184. Panganamamula UR, Harmanli OH, Isik-Akbay EF, Grotegut CA, Dandolu V, Gaughan JP. Is prior uterine surgery a risk factor for adenomyosis? *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):1034–1038.
185. Parrott E, Butterworth M, Green A, White IN, Greaves P. Adenomyosis: A result of disordered stromal differentiation. *Am J Pathol.* 2001;159(2): 623–630.
186. Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):547–555.
187. Pinzauti S., Lazzeri L., Tosti C. et al. Transvaginal echographic signs of diffuse adenomyosis in 18–30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46 (6): 730–6.
188. Pontis A., D'Alterio M.N., Pirarba S., de Angelis C., Tinelli R., Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment // *Gynecol Endocrinol.* - 2016/7. - № 32(9). - P. 696-700.
189. Rasmussen CK, Hansen ES, Dueholm M. Inter-rater agreement in the diagnosis of adenomyosis by 2- and 3-dimensional transvaginal ultrasonography. *J. Ultrasound Med.* 2019 Mar;38(3):657-666. doi: 10.1002/jum.14735. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30182497
190. Rasmussen CK, Hansen ES, Ernst E, Dueholm M. Two- and three-dimensional transvaginal ultrasonography for diagnosis of adenomyosis of the inner myometrium. *Reprod Biomed Online.* 2019 May;38(5):750-760. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.033. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30792048 Clinical Trial.
191. Qin X, Zhang H, Wang F, Xue J, Wen Z. Expression and possible role of interleukin-10 receptors in patients with adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;161(2):194–198.
192. Romanek K, Bartuzi A, Bogusiewicz M, Rechberger T. Risk factors for adenomyosis in patients with symptomatic uterine leiomyomas. *Ginekol Pol.* 2010; 8:678–680.

193. Russell P, Brennan B. Aberrant bcl-2 modulated apoptosis of the endometrium. *Pathology*. 2005; 37:387–389.
194. Saiddanesh ShF, Chuprynin VD, Khilkevich EG, Buralkina NA, Pavlovich SV, Danilov AYu, Chursin VV. Modern diagnostic methods for common forms of endometriosis *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 5: 39–43. [Russian]
195. Scarperi S, Pontrelli G, Campana C. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation for uterine adenomyosis. *JSLs*. 2015;19(4): pii: 2015.00071. doi: 10.4293/JSLs.2015.00071
196. Schiffmann M L, Schäfer S D, Schüring A N, Kiesel L, Sauerland C, Götte M, Schmitz R Importance of Transvaginal Ultrasound Applying Elastography for Identifying Deep Infiltrating Endometriosis - A Feasibility Study *Ultraschall Med*. 2014 Dec;35(6):561-5.
197. Sebag F., Vaillant-Lombard J., Berbis J., Griset V., Henry J.F., Petit P., Oliver C. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010; 95(12): 5281–8.
198. Senturk L.M., Imamoglu M. Adenomyosis: what is new? *Women's Health*. 2016; 11(5): 717-24.
199. Shady M. Could trans-vaginal sono-elastography help benign-malignant differentiation of cervical masses? / M. Shady, M. Abdel Latifa, H. Nabilb [et al.] // *Egypt. J. Radiol. Nucl. Medicine*. – 2015. – Vol. 46, № 4. – P. 1291-1299.
200. Shaked S., Jaffa A.J., Grisar D., Elad D. Uterine peristalsis-induced stresses within the uterine wall may sprout adenomyosis. *Biomech. Model. Mechanobiol*. 2015; 14(3): 437-44.
201. Shang W.Q., Yu J.J., Zhu L. et al. Blocking of IL-22, a potential strategy for the treatment of adenomyosis by inhibiting crosstalk between the vasoendothelial and endometrial stromal cells. *Am. J. Transl. Res*. 2015; 7 (10): 1782–97.

202. Shen M, Liu X, Zhang H. Transforming growth factor β 1 signaling coincides with epithelial–mesenchymal transition and fibroblast-to–myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis in mice. *Hum Reprod.* 2016;31(2):355–369.
203. Shklyar A.A., Adamyan L.V., Kogan E.A., Gavrilova T.Y., Kozachenko I.F. Receptivity of endometrioid heterotopias with nodular and diffuse forms of adenomyosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22(6, Suppl.): S171. doi: 10.1016/j.jmig.2015.08.636.
204. Shrestha A. Risk factors for adenomyosis. *J Nepal Health Res Counc.* 2012;10(22):229–233.
205. Shutders I., Santulli P., Chouzenoux S. et al. Activation of MAPK / ERK Cell by a signal cascade in the uterine cells of smooth muscles of women with Adenomyosis. *Reprod Sci.* 2015; 22 (12): 1549–60.
206. Sidhu PS. Multiparametric ultrasound (MPUS) imaging: terminology describing the many aspects of ultrasonography. *Ultraschall Med* 2015; 36: 315–317
207. Stamatopoulos C.P., Mikos T., Grimbizis G.F., Dimitriadis A.S., Efstratiou I., Stamatopoulos P. et al. Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012; 19: 620-6. doi: 10.1016/j.jmig.2012.06.003.
208. Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brolmann HA, et al. Realtime elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 218–226.
209. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Feb 1;23(2):164-85.
210. Sun L. Is transvaginal elastography useful in pre-operative diagnosis of cervical cancer? / L. Sun, C. Ning, Y. Liu [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 81, № 8. – P. 888-892.

211. Tapmeier T.T., Becker M.K. A pale way to understand adenomyosis? *Fertility and sterility*. 2015; 104 (6): 1378–1378.
212. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, risk factors, clinical phenotype and surgical and interventional alternatives to hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(9):924–931.
213. Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive Diagnosis of Adenomyosis: A Structured Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy in Imaging. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Feb;27(2):408-418.e3.
214. Tessarolo M, Bonino L, Camanni M, et al. Elastasonography: a possible new tool for diagnosis of adenomyosis? *Eur Radiol* 2011; 21: 1546–1552.
215. Thomas A. Imaging of the cervix using sonoelastography. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2006; 28(3): 356–7.
216. Thomas A. Real-time sonoelastography of the cervix: tissue elasticity of the normal and abnormal cervix / A. Thomas, S. Kimmel [et al.] // *Acad. Radiology*. – 2007. – Vol. 14, № 2. –P. 193-200.
217. Tian T, Zhang GF, Zhang H, Liu H. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in differentiating uterine fibroid from focal adenomyosis: Initial results. *Springerplus*. 2016; 5-9.
218. Tocci A., Greco E., Ubaldi F.M. Adenomyosis and ‘endometrialsubendometrial myometrium unit disruption disease’ are two different entities. *Reprod. Biomed. Online*. 2008; 2: 281-91.
219. Tokyol C, Aktepe F, Dilek FH, Sahin O, Arioz DT. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 in adenomyosis and endometrial polyps and its correlation with angiogenesis. *Int J Gynecol Pathol*. 2009; 28:148–156.
220. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: Adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol*. 2012;93(1):58–63.

221. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 May;53(5):576-582. doi: 10.1002/uog.19096.
222. Van S., Duan H., Zhang Y., Sun F.Q. Abnormal activation of RhoA / ROCK-I Signaling in the Junctional zone of smooth muscle cells in patients with Adenomyosis. *Reprod Sci.* 2016; 23 (3): 333–41.
223. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.* 2019 Mar 13; 8. F1000 Faculty Rev-283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1.
224. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis / M. Takehara, M. Ueda, Y. Yamashita [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2004. – Vol. 35, № 11. – P. 1369-1375.
225. Vercellini P. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, D. Consonni, D. Dridietal // *Human Reproduction.* – 2014. – Vol. 29. - № 5. – P. 964–977.
226. Vercellini P., Consonni D., Giussly B. et al. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine.* 2014; 28 (6): 704–713.
227. Verit FF, Yucel O. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: The risk of gynecologic malignancy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(10): 5589–5597.
228. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:5926470. doi: 10.1155/2017/5926470
229. Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1681–1685.

230. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide //The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1993.
231. Weerakkody Y, Gaillard F, et al. Adenomyosis of the uterus. <https://radiopaedia.org/articles/adenomyosis-of-the-uterus>. Accessed on January 12, 2017.
232. Weiss G, Maseelall P, Schott LL. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *Fertil Steril*. 2009;91(1): 201–206.
233. Wozniak S, Czuczwar P, Szkodziak P, E Wozniakowska, P Milart, M Paszkowski, T Paszkowski Elastography Improves the Accuracy of Ultrasound in the Preoperative Assessment of Abdominal Wall Endometriosis *Ultraschall Med*. 2015 Dec;36(6):623-9.
234. Woźniakowska E, Milart P, Paszkowski T. Embolizacja tętnic macicznych – zagadnienia kliniczne. *Ginekol Pol*. 2013; 84:1051–1054.
235. Xiao Y, Sun X, Yang X, et al. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window. *Fertil Steril*. 2010;94(1): 85–89.
236. Xiaoyu L., Weiyuan Z., Ping J. et al. Serum differential proteomics analysis of endometriosis and adenomyosis by iTRAQ technique. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014; 182: 62–65.
237. Yi G.-W., Kim S.H., Jin H. et al. Increase in expression of p21-activated kinase 4 in adenomyosis and its regulation of matrix metalloproteinase-2 and -9 in endometrial cells. *Fertility and sterility*. 2015; 103 (4): 1089–1097.
238. Zannoni L, Ambrosio M, Raimondo D, Arena A, Del Forno S, Borghese G, Paradisi R, Seracchioli R. Question Mark Sign and Transvaginal Ultrasound Uterine Tenderness for the Diagnosis of Adenomyosis: A Prospective Validation. *J Ultrasound Med*. 2020 Feb 7. doi: 10.1002/jum.15237. Online ahead of print. PMID: 32030800

239. Zhang M, Wasnik AP, Masch WR, Rubin JM, Carlos RC, Quint EH, Maturen KE. Transvaginal ultrasound shear wave elastography for the evaluation of benign uterine pathologies: A prospective pilot study. *J. Ultrasound Med.* 2019; 38(1): 149–55
240. Zhang Y. Ultrastructural features of endometrial-myometrial interface and its alteration in adenomyosis / Y. Zhang, L. Zhou, T. Li, H. Duan, P.Y. Wang // *Int J clin Exp Pathol.* - 2014. - Vol. 7. - № 4. - P. 1469-1477.
241. Zhao L, Zhou S, Zou L, Zhao X. The expression and functionality of stromal caveolin 1 in human adenomyosis. *Hum Reprod.* 2013;28(5): 1324–1338.
242. Zhou C, Zhang T, Liu F, et al. The differential expression of mRNAs and long noncoding RNAs between ectopic and eutopic endometria provides new insights into adenomyosis. *Mol Biosyst.* 2016;12(2): 362–370.

Додаток А

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Мелихова ТВ. Значение гистероскопии в диагностике аденомиоза. В: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018; 2(42): 96-100 (*Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку статті до друку*).
2. Мелихова ТВ. Порівняльна характеристика патоморфологічних змін строми ендометрія і перехідної зони матки при аденоміозі та проліферативних процесах ендометрія. Одеський медичний журнал. 2018;6(170):27-30 (*Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку*).
3. Лазуренко ВВ, Мелихова ТВ. Роль ультразвукової еластографії зсувної хвилі в діагностиці аденоміоза та/або гіперпластичних процесів ендометрія. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5(6): 129-35. (*Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку*).
4. Мелихова ТВ, Грищенко ОВ, Лазуренко ВВ, Сафонов РА, Алексеєва ОС. Оптимізація діагностичних досліджень у пацієток з аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрію. Репродуктивна ендокринологія. 2020; 58:34-9. (*Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку*).

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Мелихова ТВ. Иммунологические маркеры диагностики и прогнозирования развития генитального эндометриоза ассоциированного

с бесплодием. Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 16–17 січня 2017 р. / Міністерство охорони здоров'я України, Харківський національний медичний університет. – Харків, 2017. – С. 222–223. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*

6. Меліхова Т. В. Удосконалення ранньої діагностики для прогнозування розвитку аденоміозу та визначення критеріїв ефективності лікування / Т. В. Меліхова // Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine: Conference Proceedings, Lublin, April 28–29, 2017. - Lublin, 2017. - С. 185-187. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку).*
7. Меліхова Т. В. Ранняя диагностика аденомиоза на основании иммунологического статуса пациенток / Т. В. Меліхова, Ю. И. Кастирнова, И. Д. Кудин // Медицина XXI століття: матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, Харків, 23 листопада 2017 р. / Харківська медична академія післядипломної освіти. - Харків, 2017. - С. 64-65. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку).*
8. Меліхова Т. В. Современный подход к усовершенствованию ранней диагностики аденомиоза / Т. В. Меліхова // Медицина третього тисячоліття: Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 22–24 січня 2018 р. / ХНМУ. – Харків, 2018. – С. 177–178. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовка тез до друку).*
9. Меліхова Т. В. Патоморфологические особенности структуры переходной зоны стенки матки при аденомиозе/ Т. В. Меліхова // Пріоритетні напрямки перинатальної медицини: збірник тез I заочної науково-практичної конференції, м. Харків, 12 квіт. 2018 р. – Харків: ХНМУ, 2018.

– С. 62–65. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*

10. Mielikhova T. Comparative characteristic of pathomorphological changes in the junctional zone of the uterus in adenomyosis and proliferative processes of the endometrium / T. Mielikhova // ISIC-2018: [International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists, Kharkiv, 23–25 May, 2018]: abstract book / KNMU. – Kharkiv, 2018. – P. 194–195. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*
11. Меліхова Т. В. Значення прицільної біопсії міометрію для ранньої діагностики аденоміозу / Т. В. Меліхова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 29–31 січня 2019 р. / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2019. – С. 272–273. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку.)*
12. Роль гістероскопічного оперативного втручання в діагностиці аденоміозу / Т. В. Меліхова, О. А. Лященко, О. Б. Овчаренко, Р. А. Сафонов // Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя : міжнародна науково-практична конференція, Львів, 22–23 березня 2019 р : Збірник тез наукових робіт. – Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2019. – С. 59–62. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку.)*
13. Mielikhova T. Early diagnosis of adenomyosis using immunochemical markers / T. Mielikhova, I. Posochova, D. Sosonny // Abstract Book of International Scientific Interdisciplinary Congress, Kharkiv, 18–20th September 2019, Kharkiv, KhNMU. – Kharkiv, 2019. – P. 185. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*

- 14.Меліхова Т.В. Імуногістохімічні маркери діагностики аденоміозу / Т. В. Меліхова // Науково-практична конференція студентів, молодих вчених та лікарів «КНІАСМ'19» м.Харків, 30-31 травня 2019 р., - Харків, 2019. – С. 89-90. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*
- 15.Визначення імуногістохімічних показників, як маркерів прогресування аденоміозу/ Т. В. Меліхова, О. А. Лященко, О. Б. Овчаренко, Д.В. Стрюков // Міжнародна науково-практична конференція «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини» м.Дніпро, 2020 р. – Дніпро, 2020. – С. 34–35. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено тези до друку.)*
- 16.Меліхова Т.В. Оптимізація методів діагностики у пацієнток з аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрію / Т. В. Меліхова // Науково-практична конференція студентів, молодих вчених та лікарів «КНІАСМ'21» м.Харків, 12-14 травня 2021 р., - Харків, 2021. – С. *(Здобувачкою проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовку тез до друку).*

Видання, які додатково відображають наукові результати дисертації

- 17.Патент на корисну модель № 140912 від 10.03.2020. Спосіб діагностики аденоміозу. Автори: Т. В. Меліхова, В. В. Лазуренко. *(Здобувачкою проведено патентний пошук, розроблено методуку, проведено набір матеріалу та подано до реєстрації патент).*
- 18.Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 108868 від 21.10.2021. «Опитувальник для оцінки якості життя пацієнток з аденоміозом». Автори: В. В. Лазуренко, Т. В. Меліхова. *(Дисертанткою розроблено опитувальник та підготовлено до реєстрації науковий твір).*

- 19.Лазуренко ВВ, Меліхова ТВ, Плітень ОМ. Використання імуногістохімічних маркерів у діагностиці аденоміозу. East European Science Journal. 2019;7(47):33-7 *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*
- 20.Lazurenko VV, Mielikhova TV. Dynamics of the quality of life in patients with adenomyosis and/or hyperplastic endometrial processes. Norwegian journal of development of the international science. 2020;50(1):11-14. *(Дисертанткою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз одержаних результатів, статистичну обробку, підбір літературних джерел, оформлено статтю до друку).*

Додаток Б

АНКЕТА ОПИТУВАЛЬНИКА SF - 36

1. Загалом Ви б оцінили стан Вашого здоров'я

(обведіть одну цифру)

Відмінне	1
Дуже хороше	2
Хороше	3
Посереднє	4
Погане	5

2. Як би Ви загалом оцінили своє здоров'я *зараз* порівняно з тим, що було *рік тому*.

(обведіть одну цифру)

Значно краще, ніж рік тому	1
Дещо краще, ніж рік тому	2
Приблизно так само, як рік тому	3
Дещо гірше, ніж рік тому	4
Набагато гірше, ніж рік тому	5

3. Наступні питання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви, можливо, стикаєтесь впродовж свого звичайного дня. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я нині у виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то в якому ступені?

Таблиця 1

(обведіть одну цифру в кожному рядку)

	Так, значно обмежує	Так, трохи обмежує	Ні, зовсім не обмежує
А. Важкі фізичні навантаження, зокрема біг, підймання тяжкості, заняття силовими видами спорту.	1	2	3
Б. Помірні фізичні навантаження, наприклад пересунути стіл, попрацювати з пирососом, збирати гриби або ягоди.	1	2	3
В. Підняти або нести сумку з продуктами.	1	2	3
Г. Піднятися пішки по сходах на декілька прольотів.	1	2	3
Д. Піднятися пішки по сходах на один проліт.	1	2	3
Е. Нахилитися, встати на коліна, сісти навпочіпки.	1	2	3
Ж. Пройти відстань більше одного кілометра.	1	2	3
З. Пройти відстань в декілька кварталів.	1	2	3
І. Пройти відстань в один квартал.	1	2	3
К. Самостійно вимитися, одягнутися.	1	2	3

4. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш фізичний стан викликав утруднення у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого:

Таблиця 2
(обведіть одну цифру в кожному рядку)

	Так	Ні
А. Довелося скоротити <i>кількість часу</i> , що витрачається на роботу або інші справи.	1	2
Б. <i>Виконали менше</i> , ніж хотіли.	1	2
В. Ви були обмежені у виконанні будь-якого <i>певного виду</i> роботи або іншої діяльності.	1	2
Г. Були <i>труднощі</i> при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад, вони зажадали додаткових зусиль).	1	2

5. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав утруднення у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого

Таблиця 3
(обведіть одну цифру в кожному рядку)

	Так	Ні
А. Довелося скоротити <i>кількість часу</i> , що витрачається на роботу або інші справи.	1	2
Б. <i>Виконали менше</i> , ніж хотіли.	1	2
В. Виконували свою роботу або інші справи не так <i>акуратно</i> , як завжди	1	2

6. Наскільки Ваш фізичний і емоційний стан впродовж останніх 4 тижнів заважав Вам проводити час з сім'єю, друзями, сусідами або в колективі?

(обведіть одну цифру)

Зовсім не заважало	1
Трохи	2
Помірно	3
Сильно	4
Дуже сильно	5

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні?

(обведіть одну цифру)

Зовсім не відчував (ла)	1
Дуже слабкий	2
Слабкий	3
Помірний	4
Сильний	5
Дуже сильний	6

8. Якого ступеня біль впродовж останніх 4 тижнів заважав Вам займатися Вашою нормальною роботою (зокрема роботу поза домом або по будинку)?

(обведіть одну цифру)

Зовсім не заважав	1
Трохи	2
Помірно	3
Сильно	4
Дуже сильно	5

9. Наступні питання стосуються того, як Ви себе почували і яким був Ваш настрій впродовж останніх 4 тижнів. Будь ласка, на кожне питання дайте одну відповідь, яка найбільш відповідає Вашим відчуттям.

Таблиця 4
(обведіть одну цифру)

	Увесь час	Велику частину часу	Часто	Іноді	Рідко	Жодного разу
А. Ви почували себе бадьорим (ою)?	1	2	3	4	5	6
Б. Ви сильно нервувалися?	1	2	3	4	5	6
В. Ви почували себе таким (ою) пригніченим (ою) що нічого не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
Г. Ви почували себе спокійним (ою) і умиротвореним (ою)?	1	2	3	4	5	6
Д. Ви почували себе повним (ою) сил та енергії?	1	2	3	4	5	6
Е. Ви почували себе знесиленим (ою), сумним (ою)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Ви почували себе змученим (ою)?	1	2	3	4	5	6
З. Ви відчували себе щасливим (ою)?	1	2	3	4	5	6
І. Ви відчували себе втомленим (ою)?	1	2	3	4	5	6

10. Як часто за останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми (відвідувати друзів, родичів і т.п.)?

(обведіть одну цифру)

Увесь час	1
Велику частину часу	2
Іноді	3
Рідко	4
Жодного разу	5

11. Наскільки ВІРНИМ або НЕВІРНИМ представляються по відношенню до Вас кожне з нижче перерахованих тверджень?

Таблиця 5

(обведіть одну цифру в кожному рядку)

	Безпечно вірно	В основ- ному вірно	Не знаю	В основ- ному невірно	Безпечно невірно
А. Мені здається, що я більше схильний до хвороб, ніж інші	1	2	3	4	5
Б. Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих	1	2	3	4	5
В. Я чекаю, що моє здоров'я погіршає	1	2	3	4	5
Г. У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5

Таблиця 6

Методика обчислення основних показників по опитувальнику SF - 36

Показники	Питання	Мінімальне і максимальне значення	Можливий діапазон значень
Фізична активність (ФА)	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3і, 3к.	10 – 30	20
Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (РФ)	4а, 4б, 4в, 4г.	4 – 8	4
Біль (Б)	7, 8.	2 – 12	10
Загальне здоров'я (ЗЗ) -	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5 – 25	20
Життєздатність (ЖЗ)	9а, 9д, 9ж, 9і.	4 – 24	20
Соціальна активність (СА)	6, 10.	2 – 10	8

Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (PE)	5а, 5б, 5в.	3 - 6	3
Психічне здоров'я (ПЗ)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5 – 30	25

У пунктах б, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 - виконується зворотний рахунок значень.

Формула обчислення значень : $[(\text{реальне значення показника}) - (\text{мінімальне можливе значення показника})] : (\text{можливий діапазон значень}) * 100$.

Додаток В

ОПИТУВАЛЬНИК

Звернення до пацієнта: Уважно прочитайте кожне запитання та оберіть найбільш вірну, на ваш погляд, відповідь. Варіант відповіді може бути лише один. Навпроти запитання у відповідному стовпчику позначте обрану вами відповідь.

№	Запитання	Так	Іноді	Ні
Загальне здоров'я (фізичний та психоемоційний стан)				
1.	Чи відчуваєте ви фізичну втому/дискомфорт у стані спокою?			
2.	Чи відчуваєте ви психологічну втому/дискомфорт?			
3.	Чи відчуваєте ви біль у нижніх відділах живота?			
4.	Після незначного фізичного навантаження ви швидко відчуваєте втому?			
5.	За останні 6 місяців ваше самопочуття погіршилось?			
6.	Чи обмежує вас стан вашого здоров'я у повсякденному виконанні легкого фізичного навантаження?			
Менструальна функція (фізичний та психоемоційний стан)				
7.	Чи маєте ви порушення менструального циклу?			
8.	Чи відчуваєте ви сильний біль у нижніх відділах живота під час менструації?			
9.	Чи маєте ви кровомазання напередодні/після менструації чи у середині менструального циклу?			
10.	Чи є у вас в анамнезі вагітність/пологи?			
11.	Характер менструації змінився після вагітності/пологів?			
12.	Чи відчуваєте ви психологічний дискомфорт під час менструації?			
Статеве життя (фізичний та психоемоційний стан)				
13.	Чи відчуваєте ви періодичний біль/дискомфорт під час статевого життя?			
14.	Чи відчуваєте ви постійний біль/дискомфорт під час статевого життя?			
15.	Чи спостерігали ви появу кров'яних виділень під час/після статевого акту?			

16.	Чи погіршилась якість вашого інтимного життя за останні 6 місяців?			
17.	Чи відмовляєтеся ви від статевого життя через стан вашого здоров'я?			
18.	Чи відчуваєте ви психологічний дискомфорт під час статевого акту через стан вашого здоров'я?			
<i>Соціальна активність та працездатність (фізичний та психоемоційний стан)</i>				
19.	Чи змінився образ вашого життя за останні 6 місяців?			
20.	Чи знизилась ваша працездатність за останні 6 місяців?			
21.	Чи довелося вам скоротити кількість робочого часу через стан вашого здоров'я?			
22.	Чи виникали ситуації, коли ваш емоційний стан викликав утруднення у вашій роботі?			
23.	Чи помічали ви різку зміну настрою за останні 6 місяців?			
24.	Чи ваш фізичний та емоційний стан заважав вам у спілкуванні з людьми?			

Інструкція з використання опитувальника

Опитувальник містить 24 запитання, за допомогою яких ми можемо оцінити якість життя пацієток з аденоміозом. Опитувальник заповнюється власноруч пацієткою на прийомі у лікаря. При необхідності, лікар пояснює незрозумілі твердження. На кожне з запитань необхідно надати лише одну відповідь «так», «іноді», «ні». Отримані результати розраховуються за наступною схемою, де кожна відповідь «так» оцінюється в 1 бал, відповідь «іноді» в 0,5 балів, в відповідь «ні» - 0 балів.

Згідно з результатами розрахунків, лікар оцінює рівень якості життя пацієток з аденоміозом та надає рекомендації щодо подальшого ведення пацієтки. При:

- 0 - 7,5 балів високий рівень якості життя;
- 8 – 15,5 балів середній рівень якості життя;

- 16 - 24 балів низький рівень якості життя.

При високому рівні якості життя – рекомендовано щорічне планове медичне обстеження, для підтримки якості життя на високому рівні.

При середньому рівні якості життя – рекомендовано запропонувати пацієнтці комплексне обстеження з метою виявлення факторів, що впливають на зниження рівня якості життя, з можливим призначення консервативного лікування.

При низькому рівні якості життя – рекомендовано запропонувати пацієнтці комплексне обстеження з призначенням гормонального лікування, роботою з психологом та визначення питання про проведення можливого оперативного втручання для поліпшення якості життя пацієнтки.

*Додаток Г***Алгоритм ранньої діагностики аденоміозу та визначення ефективності його лікування**

Гінекологічний анамнез: АМК, запальні захворювання матки та придатків.



При наявності клінічних ознак: альгодисменорея, порушення менструального циклу, кровомазання, періодичний біль у нижніх відділах живота.



Опитувальник (для оцінки якості життя пацієнток).



При наявності гормональних ознак: ФСГ, ЛГ, Пролактин, тестостерон, естроген.



При наявності імунологічного маркера: VEGF.



УЗ-ознаки (соноеластографія):



Проведення гістероскопії з прицільною біопсією ендометрію з визначенням імуногістохімічних маркерів:



Лікування згідно віку (зазначено в таблиці 2.4 на сторінці 76).

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:40:59 29.06.2023

Назва файлу з підписом: Дисертація_Меліхова Т.В. 2023.docx.p7s

Розмір файлу з підписом: 23.3 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Дисертація_Меліхова Т.В. 2023.docx

Розмір файлу без підпису: 23.3 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: МЄЛІХОВА ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА

П.І.Б.: МЄЛІХОВА ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА

Країна: Україна

РНОКПП: 3209614928

Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:40:56 29.06.2023

Сертифікат виданий: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»

Серійний номер: 248197DDFAB977E504000000BD5B0C0188403A04

Алгоритм підпису: ДСТУ-4145

Тип підпису: Удосконалений

Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAdES)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований