

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

На правах рукопису

ЧИРВА СЕРГІЙ ЛЕОНІДОВИЧ

УДК: 618.11/.16-006.88.03-07-08-036.8(043.3)

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ
АДЕНОМІОЗУ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра з акушерства та гінекології

Науковий керівник : д.мед.н., проф. кафедри
акушерства та гінекології СумДУ Кузьоменська М. Л.

Суми – 2018 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ: ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ АДЕНОМІОЗУ	7
1.1 Основні напрямки діагностики та лікування аденоміозу	7
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	18
2.2 Клініко-лабораторна характеристика пацієнток	20
2.3 Методи дослідження	28
РОЗДІЛ 3 ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ РІЗНИХ МЕТОДІВ ТЕРАПІЇ АДЕНОМІОЗУ	32
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	40
ВИСНОВКИ	46
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

А – альдостерон;
Ад – аденоміоз;
АТ – антигомотоксична терапія;
а-ГнРГ – агоністи гонадотропін-релізінг гормонів;
АТ-ТОП – антитіла до тиреоїдної пероксидази;
ВПЛ – вірус папіломи людини;
ГЕ – генітальний ендометріоз;
ГЗСС – гормон, що зв'язує статеві стероїди;
ГСГ – гістросальпінгографія;
ДГЕА-С – дегідроепіандростендіона сульфат;
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології;
ПСС – інфекції, що передаються статевим шляхом;
ІР – індекс резистентності;
Е – естрадіол;
Ен – ендометріоз;
К – кортизол;
КГК – комбіновані гормональні контрацептиви;
КДК – кольоровим доплерівським картируванням;
КШК – крива швидкості кровотоку;
ЛГ – лютеїнізуючий гормон;
МЗ – молочна залоза;
МЦ – менструальний цикл;
МРТ – магнітно-резонансна томографія;
Прл – пролактин;
РС – репродуктивна система;
ТТГ – тиреотропний гормон;
вТ4 – вільний тироксин;
вТ3 – вільний трийодтиронін;
ТГ – тиреоглобулін;
Т – тестостерон гормон;
17-ОПК – 17-оксипрогестерон;

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон;

ЦК – цервікальний канал;

ЩЗ – щитовидна залоза.

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогодні серед основної патології репродуктивної системи основне місце посідає ендометріоз (Ен) [14, 24]. Основними причинами розвитку цієї патології є високий рівень дисгормональних порушень в репродуктивному періоді, велика частота запальних змін органів малого тазу, несприятливий вплив екологічних чинників істотний рівень супутньої соматичної захворюваності і т.д. [8, 26]. У структурі різних форм генітального ендометріозу (ГЕ) істотне місце займає аденоміоз (Ад), частота якого постійно зростає, представляючи собою одну з найбільш дискусійних проблем сучасної гінекології. [1, 17].

Виникнення і розвиток Ад супроводжується, окрім порушень менструальної і генеративної функцій, складними реакціями регулюючих систем, що спричиняють за собою зміни діяльності всього жіночого організму і характеризують процес його дезадаптації в нових умовах, різко погіршуючи загальний стан і якість життя, а іноді призводять до інвалідизації жінок в репродуктивному віці[49, 62].

Незважаючи на значну кількість наукових робіт щодо проблем ГЕ, не можна вважати всі наукові питання цієї проблеми повністю вирішеними. Ми вважаємо, що наукові і практичні дослідження, які полягають в підвищенні ефективності ендоскопічної діагностики і лікуванні Ад, є перспективними і мають важливе соціальне значення для збереження репродуктивного здоров'я жінок.

Мета роботи. Метою роботи є підвищення ефективності діагностики і лікування аденоміозу у жінок з порушенням репродуктивної функції на підставі вивчення клінічних, ехографічних, ендокринологічних особливостей, а також розробки та впровадження вдосконаленого алгоритму діагностичних, і лікувально-профілактичних заходів, використовуючи сучасні ендоскопічні технології та медикаментозну корекцію.

Завдання дослідження:

1. Визначити основні клінічні прояви аденоміозу у жінок з порушенням репродуктивної функції.
2. З'ясувати основні варіації супутньої генітальної патології,

методи їх лікування у жінок репродуктивного віку з аденоміозом.

3. Встановити основні фактори ризику, супутню патологію, що призводить до виникнення аденоміозу.

4. Провести діагностику аденоміозу у жінок з використанням додаткових лабораторних показників і сучасних технологій.

5. Науково обґрунтувати і показати ефективність терапії аденоміозу та порушень репродуктивної функції із застосуванням сучасних діагностичних технологій і антигомотоксичної терапії.

Об'єкт дослідження – аденоміоз.

Предмет дослідження – репродуктивна функція, ендокринологічний та імунологічний статус; морфологічні особливості.

Методи дослідження – клінічні, ендоскопічні, ехографічні, ендокринологічні, морфологічні і статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Науково обґрунтовано роль супутньої генітальної і екстрагенітальної патології у розвитку аденоміозу з порушенням репродуктивної функції. Представлено клінічні, ендокринологічні, ехографічні, ендоскопічні і морфологічні особливості та їх взаємозв'язок при розвитку порушень репродуктивної функції у жінок з аденоміозом. Представлено ендоскопічні відмінності аденоміозу різного ступеня тяжкості з урахуванням морфологічного стану ендометрія. Це дозволяє науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо відновлення репродуктивної функції у жінок з аденоміозом.

Практичне значення отриманих результатів. Ми представили порівняльні аспекти клінічного перебігу аденоміозу у жінок з порушенням репродуктивної функції. Відображено роль сучасних ендоскопічних технологій в комплексі з комбінованими оральними контрацептивами та антигомотоксичною терапією в лікуванні аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Запропоновано та показано ефективність удосконаленого алгоритму відновлення репродуктивної функції в цих жінок на підставі комплексного використання лапаро- та гістероскопії в поєднанні з медикаментозною корекцією.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ: ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ АДЕНОМІОЗУ

1.1 Основні напрямки діагностики та лікування аденоміозу

Ендометріоз (Ен) є актуальною медико-соціальною проблемою, що привертає увагу вчених і лікарів практичної охорони здоров'я [8, 14, 20, 86]. У структурі гінекологічних захворювань Ен посідає третє місце [2]. Впродовж останніх років частота цього захворювання збільшилась, і серед оперованих гінекологічних хворих цей діагноз встановлюють у 12-27% випадків [12].

Симптоматика Ен проявляється дисменореєю, диспареунією, болями у ділянці таза, зниженням здатності до запліднення [88]. Має місце порушення фізичного, психічного, репродуктивного, соціального здоров'я жінки та її оточення в сім'ї та на роботі [15, 29]. Крім цього, Ен – це ще й великий ризик онкологічних захворювань, так як на думку авторів [22], справжня частота малігнізації Ен значно перевищує відсотки, опубліковані в літературі. Тому жінки, які страждають на Ен, підлягають обов'язковому диспансерному спостереженню [45, 60].

Справжню частоту захворюваності на Ен визначити важко, оскільки остаточний діагноз можна встановити лише під час лапароскопії або лапаротомії. У різноманітних дослідженнях частота варіює в значних межах – від 10 до 59%, залежно від обстежуваної популяції [7, 23].

Ен діагностується у 40-60% жінок з дисменореєю і в 20-30% пацієнток з безпліддям [16, 37].

Якщо враховувати вікову категорію жінок, у яких виявляють Ен, то частіше ця патологія діагностується у віці близько 40 років. При цьому, аденоміоз (Ад) переважно діагностують у віці 35-45 років [41, 62]. Частоту підвищеної діагностики Ен у віці 40 років і більше можна також пояснити тим фактом, що вираженість симптомів теж прогресує з віком, і тому можна вважати, що більше половини пацієнток з Ен перебувають у перименопаузальному віці [77].

Термін «аденоміоз» уперше був уведений С. Von Rokitansky у 1860 р., а «Ен» – В. Bell у 1892 р. У літературі точиться дискусія з

приводу визначення ендометріозу. Наприклад, Sanfilippo визначає це захворювання як «ектопічне розташування ендометрію», а Haney, Smith (1991) – «наявність поза маткою не ендометрію, а тканин, гістологічно подібних до ендометрію» [70].

Аденоміоз варто розглядати як в комплексі з Ен, так і окремо [37, 30]. Розповсюдженість Ад, як і Ен в цілому, останнім часом значно виросла, вік пацієнток зменшується і захворювання припадає на вік реалізації репродуктивних планів [38, 68].

Захворюваність на Ад, згідно даних літератури, варіює в широких межах – від 5 до 70% [41, 58]. Причинами цієї різниці даних є використання різних діагностичних критеріїв, а також важкість клінічної постановки діагнозу, так як симптоматика Ад неспецифічна і може бути пов'язана як з іншими гінекологічними захворюваннями, так і супроводжувати їх [61, 80].

У патогенезі патологічних змін тканин матки у разі Ен визначна роль належить мембранодеструктивним процесам. За даними А. І. Давидова [21], в основі патології плазматичних мембран лежать процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). У нормі процеси вільнорадикального окислення ліпідів перебігають на рівні, який необхідний для життєдіяльності організму, а саме у регуляції клітинного ділення, синтезі простагландинів і стероїдів, процесах тканинної регенерації. Стабільний рівень ліпідної пероксидації забезпечується завдяки наявності антиоксидантної системи.

Науковці підкреслюють, що Ад – це ендометріодні розростання за межами звичайної локалізації ендометрію, а саме в тілі самої матки – «внутрішній Ен». Він пов'язаний з кількома обставинами, що суперечать одна одній:

– в результаті «ретроградної менструації через маткові труби» аденоміоз не може розвинути, тобто за транс локаційною теорією патогенезу у разі «справжнього Ен»;

– аденоміоз розвивається з базального шару ендометрію і це підтверджується цією ж транслокаційною теорією Ен;

– клінічна картина, діагностика, принцип лікування, профілактика і

прогноз у разі Ад значно відрізняються від таких під час справжнього Ен.

Погляд на цю патологію значно змінився після впровадження високочутливих методів діагностики і нових способів лікування. Так, у результаті широкого застосування ендоскопічних методів з діагностичною і лікувальною метою було показано, що часто визначаються ендометріюїдні гетеротопії на очеревині малого тазу й у більшості випадків вони не викликають будь-яких клінічних симптомів хвороби [26, 43]. Більш за те, під час повторної лапароскопії ці вогнища безслідно зникають без будь-якого лікування.

Численними дослідженнями було доведено, що ендометріюїдні вогнища можуть виникати на очеревині практично в кожній жінки репродуктивного віку, існувати всього декілька днів і швидко зникати, не викликаючи ані незворотних локальних змін, ані реакції організму у вигляді будь-яких симптомів Ен [44, 54, 60]. Так, I. Brosens та співавтори [69] у 83% хворих з безплідністю мікроскопічно виявляли ділянки Ен в місцях, де їх візуально не можна було навіть запідозрити.

Існує велика кількість класифікацій Ад [78, 80, 85, 88]. На нашу думку, найбільш актуальною для клініки є класифікація Ад Американського суспільства фертильності (AFS), яка відображає досвід багатьох дослідників.

Аденоміоз може бути дифузним, осередковим або вузловим. Ми вважаємо більш прийнятним, відповідно до наших завдань мети дослідження, буде використання розподілу дифузної форми Ад на стадії:

- стадія I – патологічний процес обмежений підслизовою оболонкою тіла матки;
- стадія II – патологічний процес переходить на поверхневі м'язові шари;
- стадія III – поширення патологічного процесу на всю товщу м'язової стінки матки до її серозного покриву;
- стадія IV – залучення в патологічний процес, крім матки, парієтальної очеревини малого тазу і сусідніх органів.

Недоліком класифікації AFS залишається її базування лише на візуальній оцінці анатомічних пошкоджень без обліку інфільтративних форм у разі поразки ректовагінальної клітковини і параметрію, функціональних змін, клінічної

симптоматики, імунологічних зрушень тощо.

Значне практичне значення для клініциста має врахування факторів ризику виникнення Ен. До них належать: спадковість, репродуктивний вік, порушення менструального циклу, відсутність пологів або одні пологи в анамнезі, багаторазові аборти та діагностичні вишкрібання матки, тривале використання внутрішньоматкових контрацептивів, монофазні менструальні цикли [16].

Під час встановлення діагнозу «аденоміоз» слід врахувати наявність у пацієнтки характерних клінічних проявів. До головних клінічних проявів Ен, у першу чергу, належить больовий синдром, який посідає у клініці особливе місце [36, 48].

Наступним провідним синдромом у разі Ен є порушення менструальної функції, пов'язані з ендометріюїдною хворобою і порушеннями ендокринної, а саме гіпофізарно-яєчникової системи [54].

Ступінь поширеності Ад та ступінь ураження статевих органів і органів малого тазу значно впливає на характер порушень менструальної функції. Практикуючим лікарям обов'язково треба врахувати, що хворі на Ен часто страждають порушеннями репродуктивної функції [71,86]. Встановлено, що 30-60% жінок з Ен страждають на безпліддя [54, 58, 64].

У діагностиці Ен традиційне скринінгове місце посідає інформація, що отримується при використанні загальноклінічних методів обстеження [23, 42].

Важливе значення у діагностиці Ен належить даним, які враховують соматотип і фенотип жінки [13, 62]. У літературі також є дані про конституційно-спадковий характер схильності до Ен [58], які узагальнені полігенетичним або мультифакторіальним типом успадкування. Існують наукові свідчення про вплив конституційних факторів на можливий розвиток Ен, зокрема ваги, росту та тренуваності [80].

Бімануальне гінекологічне дослідження не втратило своєї діагностичної цінності й у наші дні, і воно дає змогу оцінити величину матки, її консистенцію, форму, характер поверхні, стан додатків і зв'язкового апарату матки, наявність пухлино подібних утворень і спайкового процесу в малому тазі, суб'єктивні відчуття пацієнтки під час огляду, а також під час статевого контакту (біль, дискомфорт), що дає можливість визначити ймовірну локалізацію, характер і

ступінь поширеності патологічного процесу [54, 60].

Один із методів діагностики аденоміоза є гістероскопія із роздільним діагностичним вишкрібуванням порожнини матки. Патогномонічними ознаками Ад при гістероскопії є: деформація збільшеної порожнини матки вузлами Ад, які представляють собою утворення із жовтим або блідо-жовтим відтінком, без чітких меж, із наявністю поверхневих ендометріальних «вічок», а також зміну рельєфу стінок порожнини матки, що супроводжується її розширенням, – «феноменом хвилеутворення» [7]. При використанні даного методу судини, які кровоточать, часто схожі на ендометріюїдні ходи, що призводить до гіпердіагностики Ад [10]. Морфологічний варіант перебігу хвороби (дифузна або вузлова форма), а також поєднана патологія матки (гіперплазія ендометрію, міома матки та ін.) також впливають на інформативність цього методу [50]. Із впровадженням в клінічну практику нових високоінформативних методів візуалізації, алгоритм обстеження хворих Ад значно розширився [26]. Тепер є можливість оцінити морфологічну структуру матки *in vivo*. Достовірність дослідження збільшується при поєднанні з УЗД [59, 60].

Ультрасонографія, особливо проведена за транс вагінальною методикою, значно полегшує діагностику і диференціальну діагностику Ен, УЗД забезпечує надійну діагностику внутрішнього Ен – від 79 до 87%, Ен ретроцервікальної ділянки – до 96%, однак не дає змогу виявити вогнища малих розмірів [21, 38]. Характерними ультразвуковими ознаками Ад є: аномальні кистозні порожнини в міометрії, збільшення розмірів матки, особливо передньо-заднього розміру, загальна округлість форми матки, зміна розмірів матки залежно від фази МЦ, а саме збільшення розмірів у другу фазу циклу [46]. Групою вчених [16] було запропоновано застосування як контрастного середовища газ, що дозволяє, за даними науковців, підвищити діагностику Ад ультразвуковим методом до 95,5%.

Значне місце в діагностиці Ен в останні роки посідає доплерографія, оскільки в його патогенезі основну роль відведено ангіогенезу [77]. Ці дані підтверджені результатами біохімічних досліджень, а саме виявлена підвищена експресія ендоліального фактору росту та виявлені морфологічні ознаки неоваскуляризації у разі Ен органів тазу [17].

Методи комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії більш точні, ніж

сонографія. Вони дозволяють візуалізувати всі органи малого тазу, чітко визначати локалізацію пухлини в момент дослідження, її взаємозв'язок із сусідніми органами, однак їхнім недоліком є висока вартість дослідження [75].

На сьогодні з'явився новий метод діагностики і моніторингу хворих з глибокими інфільтративними формами Ен, який перебуває на стадії розробки [45]. Це комп'ютерний багатопараметровий аналіз морфофункціонального стану клітинних елементів перитонеальної рідини і периферичної крові у хворих, який показує, що оптико-геометричні показники живих клітин можуть бути критеріями оцінки ефективності раннього і відстроченого курсів поновлювальної терапії.

Якщо існує підозра на залучення до патологічного процесу сусідніх органів для уточнення ступеня поширення захворювання, то слід проводити цистоскопію, ірігоскопію, ректороманоскопію, екскреторну урографію [23].

Обов'язковим методом дослідження у разі Ад є гістологічне дослідження матеріалу, який одержується під час аспірації вмісту порожнини матки, роздільного діагностичного вишкрібання стінок матки і ЦК та під час гістерорезектоскопії [51, 80].

Під час патологічного дослідження ділянок Ен визначаються типова строма і залози ендометрію, у стромі нерідко виявляються мікрофаги із значною кількістю гемосидерину. У гістологічній діагностиці Ен є цілий ряд невирішених проблем. Вважається, що застосування лише наведених вище гістологічних критеріїв призводить до великої кількості хибнонегативних результатів. Їх причинами можуть бути також складнощі під час біопсії атипічних вогнищ, особливо невеликих везикул, та приготування одиничних зрізів замість серійних. Деякі автори зазначають, що основна діагностична ознака Ен у разі гістологічного дослідження – виникнення строми ендометрію [41, 70].

Завершальним етапом обстеження, що є необхідним для остаточного встановлення діагнозу, визначення ураження сусідніх органів і з'ясування подальшої тактики ведення пацієнтки, є лапароскопія – метод, за допомогою якого досвідчені лікарі отримують неперевершені діагностичні можливості з потужним лікувальним потенціалом [47, 86].

Отже, за даними сучасної наукової літератури, у діагностиці Ен потрібно застосовувати системний підхід [48, 81].

Постановка правильного діагнозу має вирішальне значення при підборі тактики ведення, адже на сьогодні не існує «золотого стандарту» в лікуванні Ад.

Гістеректомія залишається методом вибору при лікуванні Ад із вираженою клінічною симптоматикою [18, 29, 46]. Радикальна операція, яка має стовідсоткову ефективність і виключає можливість рецидивів захворювання, будучи вироком для жінок, які не реалізували репродуктивну функцію. Дослідження останніх років [30, 35, 49] були направлені на пошук нових методів органозберігаючого лікування Ад.

Традиційне лікування у разі I (початкової) і II (помірної) стадій Ен, на думку деяких авторів, слід починати з очікувальної тактики [19]. Окремі науковці повідомляють, що при цьому частота запліднення варіює в межах 55-75% у пацієток, у яких лапароскопічно і за допомогою ультрасонографічного дослідження підтверджений діагноз [44].

Ці результати особливо не відрізняються від даних, отриманих у разі медикаментозного і хірургічного лікування. Оскільки вважається, що пацієтки з I та II стадіями Ен мають бути під наглядом упродовж 5-12 місяців [20]. Ефективність консервативної терапії Ен значно покращується у разі додаткового застосування кріоконсервованої тканини тимусу [90]. Очікувальна тактика, на думку авторів, не виправдана у разі лікування поширених форм захворювання (III і IV стадії) у пацієток з безпліддям, вираженим больовим синдромом або їхнім поєднанням [40, 52].

Особлива роль в лікуванні та профілактиці приділяється гормональним або антигормональним препаратам, позитивний ефект яких базується на інгібуванні стероїдогенезу в яєчниках, створенні гіпоестрогенного стану або ановуляції [37,47]. Зокрема, для лікування персистуючих больових симптомів після видалення вогнищ Ен (особливо якщо радикальне висічення не було виконано з певних причин), застосовують оральні контрацептиви, гестагени, антигонадотропіни, агоністик гонадотропін-релізінг гормону, що, за даними літератури, збільшує ефективність хірургічного лікування по відношенню больового синдрому на 25% [20, 52].

Прогестини широко застосовують у терапії Ен, особливо у випадках, коли хворі не переносять естрогенні компоненти. До них належать норетистерон (норколут, примолут-нор) та медроксипрогестерон (провера, депо-провера). Покращення стану хворих відбувається у 80% пацієток, а вагітність – у 50%.

Побічні ефекти незначні і легко усуваються [81].

З 70-х років широко використовують синтетичне похідне 17- α -етинілтестостерону-даназол. Він має андрогенний ефект, інгібує синтез гонадотропін-релізінг гормону, фолікулостимулюючий, лютеїнізувального гормонів, стероїдпродуктуючих ферментів та їх взаємодію зі стероїдними гормонами в тканинах-мішенях. Його побічні ефекти зумовлені помірною ендогенною і антиестрогенною діями (вугрі, себорея, гіпертрихоз, зменшення молочних залоз тощо) і зазвичай зникають після відміни препарату. Терапевтична ефективність даназолу [21, 41] досягає 70%, вагітність настає у 50% пацієнток, ефект від лікування відсутній у 5-15% випадків.

Схожий на даназол механізм дії має похідне 19-нортестостерону- гестринон. Він має надзвичайно високу антигонадотропну активність і відзначається тривалою дією. Це дозволяє застосовувати його у малих дозах і лише два рази на тиждень. Побічна дія препарату проявляється комплексом симптомів, які є характерними для клімаксу: приливи, пітливість, порушення сну тощо [9].

Останнім часом з успіхом застосовують синтетичні аналоги гонадотропного релізінг-фактора (люліберина) – гозерелін (золадекс), трипторелін (декапептіл) та нафарелін [42, 88].

Термін їх застосування не має перевищувати 6 місяців, так як можуть виникати побічні ефекти у вигляді втрати кісткової маси, тяжких приливів, психічних порушень, вираженої депресії [52].

Під час вибору медикаментозного методу лікування Ад треба враховувати наявність цілої низки протипоказань до їх призначення [36, 51].

Без сумніву, перспективним є застосування експериментальних моделей Ен для подальшого вивчення впливу лікарських препаратів на морфофункціональні порушення у разі даного захворювання [48].

На думку деяких авторів [29, 65], підвищення якості лікування жінок, хворих на Ад, у гінекологічній клініці можливе за рахунок використання нових технологій, які пов'язані, в першу чергу, з використанням органозберігаючих технологій. Основною мотивацією для консервативного хірургічного лікування є бажання більшості пацієнток відновити репродуктивну функцію [68]. До даних методів належить абляція ендометрію, вилущування вузла Ад і міомектомія,

електродеструкція міометрія і вибіркова коагуляція вогнищ ендометрію, інтерстиціальна лазеріндукована термотерапія, дриллінг матки за допомогою Ho-YAG лазера, коагуляція висхідних гілок маткових артерій, емболізація маткових артерій, перев'язка внутрішніх здухвинних артерій [69].

Аналіз літератури не дає можливості однозначно визначити раціональний підхід до терапії різних стадій Ен та встановити для яких пацієток консервативна хірургія найбільш показана. Залишається відкритим питання пошуку найменш інвазивного, безпечного і ефективного методу лікування цього захворювання [58].

Багаторічні дослідження і клінічний досвід В. М. Запорожана, І. З. Гладчука свідчать про те, що у разі необхідності хірургічного втручання Ад слід віддавати перевагу застосуванню лапароскопічного методу, який, в порівнянні з лапаротомічною хірургією, дозволяє зменшити частоту ускладнень, у тому числі пов'язаних з наявністю екстрагенітальної патології і наявністю факторів, що значно підвищують ризик ТЕУ [55, 64, 77].

Серед органозберігаючих хірургічних втручань існує також метод внутрішньоматкового кріохірургічного втручання [34, 39, 53, 73, 78]. Патогенетичним обґрунтуванням можливого ефективного застосування внутрішньоматкової кріохірургії для лікування Ад є результати досліджень Т. Ю. Гаврилової та співавторів [16]. За їхніми даними, на локальному і системному рівнях патогенезу Ад провідне місце належить ангіогенезу, що зумовлює доцільність кріохірургічного видалення вогнищ неадекватного ангіогенезу в матці, а саме в ендометрії.

У науковій літературі зустрічаються роботи, присвячені застосуванню кріохірургії з метою лікування Ад. Так, В. В. Беспоясна, К. П. Тумасян і І. В. Вороновська [12, 55, 56] пропонують використовувати комбіноване (внутрішньоматкова кріохірургія + норстероїд гестрінон) лікування жінкам з Ен у періоді менопаузи, чи наступне введення у порожнину матки гормональних препаратів. У той же час дослідники не наводять у своїх працях дані щодо температурних режимів і тривалості впливу низької температури на патологічно змінений ендометрій, не враховують наявність іншої генітальної і екстрагенітальної патології у жінок та ін. [29, 45].

Радикальним хірургічним лікуванням больового синдрому у разі Ад є

абдомінальна екстирпація матки з придатками. Цей метод застосовується до пацієнток, у яких медикаментозний і консервативний хірургічний методи лікування виявилися неефективними і які можуть погодитися з втратою репродуктивної функції. Після екстирпації матки з додатками і максимально можливого видалення ендометріюїдних вогнищ больовий синдром зникає у 90% пацієнток. Під час операції слід звертати увагу на максимальне видалення ендометріюїдних гетеротопій. Після радикального хірургічного лікування рекомендується замісна терапія гормональними препаратами [61]. Ризик рецидиву захворювання складає при цьому 0-5%, якщо патологічний процес локалізувався лише в органах малого тазу, проте досягає 18% у разі ураження кишок.

На підставі вищезазначеного вважаємо, що проблема Ад має окрім медичного і велике соціальне значення, змушує зосередити науковий пошук на виявленні етіологічного фактора, ланок патогенезу і закономірностей перебігу захворювання, встановлення нових можливостей діагностики і шляхів підвищення ефективності лікування.

Численні пошуки не припиняються в галузі генетики, ендокринології, імунології та морфології Ен і, на жаль, хоча і поповнюють наші знання, але все ж таки не дають змоги кардинально обґрунтувати нові підходи до діагностики, лікування і моніторингу захворювання.

Підводячи підсумки, наукові дані про методи лікування хворих на Ен і одну з його поширених форм – аденоміоз, слід констатувати, що всі методи терапії мають свої показання і протипоказання для застосування.

На сьогодні основними методами лікування Ад залишається гормональний та хірургічний. Одночасно необхідно врахувати, що застосування гормональних препаратів для лікування Ад дуже часто має цілу низьку протипоказань і часто їх призначення веде до тяжких ускладнень і в першу чергу з них це ТЕУ.

Хірургічні методи – травматичні, як правило, призводять до видалення органу і подальшого порушення менструальної і репродуктивної функції жінок. Крім цього, операційна і психічна травми, негативний вплив наркозу, обмеження рухової активності у післяопераційному періоді і все це відбувається на фоні

наявності геніальної та соматичної патології та в жінок переважно після 40 років життя, це складові, які обумовлюють значний ризик розвитку ТЕУ.

Вивчення та розробка тактики діагностичних та лікувальних методів, дослідження ефективності різних схем взято за мету нашої роботи, що, на нашу думку, буде сприяти оптимізації допомоги жінкам даної групи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Впродовж 3 років нами проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження та спостереження 100 жінок репродуктивного віку, які звернулися на амбулаторний прийом в «КЗ СОР ОКПЦ» з приводу синдрому тазового болю і безпліддя. Після додаткового обстеження встановлено, що у 70 жінок є Ен геніталій, з числа яких у 57 пацієнток виявлений Ад у комбінації з безпліддям, яким було здійснено клініко-лабораторне обстеження в об'ємі запропонованого діагностичного комплексу.

Враховуючи програму було обстежено 30 умовно здорових жінок репродуктивного віку, що мають дітей, які склали групу контролю.

Всім 57 пацієнткам з аденоміозом і безпліддям, а також контрольній групі, згідно з програмою обстеження здійснено визначення рівня плазмових гормонів: на 2-3-й дні менструального циклу (МЦ) визначали рівень гормонів щитовидної залози (ЩЗ): тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тироксин (вТ4), вільний трийодтиронін (вТ3), тиреоглобулін (ТГ), антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТОП), кортизол (К), Естрадіол (Е), тестостерон (Т), гормон, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), пролактин (Пр), 17-оксипрогестерон (17-ОПК), дегідроепіандростендіона сульфат (ДГЕА-С); на 5-7 днів МЦ визначали рівень фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів.

Всім пацієнткам виконано наступні аналізи: загальний аналіз крові з оцінкою тромбоцитарної ланки, біохімічний аналіз крові, зокрема показники системи коагуляції, печінкові проби (альбумін, АЛАТ, АсАТ, холестерин, тригліцериди), рівень глюкози крові, а також клінічний аналіз сечі.

Ультразвукове дослідження (УЗД) було проведене всім пацієнткам: на 5-7 і 25-27-й дні МЦ здійснене УЗД матки і придатків із застосуванням кольорового доплерівського картирування (КДК) маткових, дугоподібних, радіальних і базальних артерій.

Всіх жінок було обстежено на інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСП) – хламідії, уреоплазму, мікоплазму, гарднерели, вірус папіломи людини

(ВПЛ), а також на трихомонади і гонорею, виконувалися мазки на флору з визначенням ступеня чистоти піхви.

Після отримання даних обстеження на ППСШ, всім жінкам на 7-9-й дні МЦ проводили кольпоскопію та взяли мазки на онкоцитологію. Всіх пацієнок було обстежено на сифіліс, гепатити, HIV-інфекцію.

Основним критерієм відбору 57 хворих виступив встановлений клінічний діагноз Ад у поєднанні з безпліддям на підставі ретельного аналізу скарг, анамнезу, клінічних та інструментально-діагностичних даних. Розширене клінічне обстеження пацієнок виконувалося разом з вивченням медичних карт і іншої медичної документації.

Всіх 57 жінок з Ад було розподілено на 3 групи за ступенем поширення процесу (згідно з критеріями відбору) – I група складала 31 жінок (54,4%) – відповідних I ступеню поширення Ад, II група – 17 жінки (29,8%) – II ступеня поширення Ад, III група – 9 жінок (15,8%) – III ступеня поширення Ад (Рис.1).



Після встановлення остаточного діагнозу 8 хворим з III ступенем поширення Ад було виконане хірургічне лікування різного об'єму: лапароскопічним доступом б (75%) пацієнткам і 2 (25%) лапаротомічним, що закінчився екстирпацією матки з придатками. Під час патоморфологічного дослідження макропрепарату у цих хворих було підтверджено III ст. поширення Ад.

Всі пацієнтки з I-II ступенем поширення Ад (48 жінок), з врахуванням початкових ознак патологічного процесу, були об'єднані в подальшому в одну групу, методом вільної вибірки, її розподілено на дві групи: I група (основна), що

складається з 28 пацієнток і II група (порівняння), що складається з 20 жінок.

I група – 28 жінок, які були розділені на 4 підгрупи:

1А – 7 жінок (14,6%), які отримували лікування КОК, що містять гестодени в пролонгованому режимі 63+7+63 дня;

1Б – 7 жінок (14,6%), які отримували лікування КОК, які містять гестодени в пролонгованому режимі 63+7+63 дня у поєднанні з АТ - (траумель, гінекохель, оваріум-композитум);

1В – 7 жінок (14,6%), які отримували лікування КОК, що містять гестоден в пролонгованому режимі 84+7+84;

1Г – 7 жінок (14,6%), які отримували лікування КОК, що містять гестоден, в пролонгованому режимі 84+7+84 у поєднанні з АТ.

II група – 20 (41,6%) жінок, які отримували стандартну терапію – агоністи гонадотропін-рилізінг гормонів (а-ГнРГ) протягом півроку.

2.2 Клініко-лабораторна характеристика пацієнток

З 48 жінок з Ад 26 (54,2%) були у віці 25-35 років, а 22 (45,8%) – 36-45 років.

Вік жінок групи контролю (здорові) складав від 25 до 45 років, в середньому $33,7 \pm 3,4$ років. Всі пацієнтки були з регулярним МЦ, здійсненою репродуктивною функцією, без типової клініки чи скарг, що притаманні генітальному Ен.

Для встановлення форм клінічної активності патологічного процесу виробили оцінку найбільш розповсюджених клінічних проявів Ад – больового синдрому і гіпер- та поліменореї.

Всі обстежені скаржилися на вторинну альгоменорею – больовий синдром, що посилюється перед- і під час менструації; синдром хронічних тазових болів.

При уточненні інтенсивності болю ми поклалися на суб'єктивну оцінку жінок, яка в значному ступеню залежить від її психоемоційного стану. У зв'язку з цим, для оцінки ступеня вираженості початкового больового синдрому і зміни його в процесі лікування, нами була використана спеціальна шкала, згідно якої інтенсивність болю визначали в балах: 1-3 бали – слабкий біль; 4-6 балів – помірний біль; 7-9 балів – сильний (табл. 1).

Таблиця 1 – Оцінка вираженості болю та дисменореї (за MacLaverty CM та Shaw RW)

Причина болю	Інтенсивність	Бали
Біль в області тазу, не пов'язаний із статевим актом або з менструацією	Немає	0
	слабкий – зазвичай відчуття дискомфорту або болю перед менструацією	1
	помірний – помітний дискомфорт протягом більшої частини циклу	2
	сильний – впродовж всього МЦ; хворі змушені застосовувати сильні анальгетики	3
Дисменорея	Немає	0
	Слабка – з деяким порушенням працездатності	1
	помірна – примушує жінку залишатися в ліжку по декілька годин в день, часом непрацездатність	2
	Сильна —примушує хвору залишатися в ліжку цілий день або декілька днів	3
Диспареунія	Немає	0
	Слабка – є, але можна витримати	1
	помірна – настільки сильна, що примушує перервати статевий акт	2
	Сильна – настільки сильна, що примушує відмовитися від статевого акту	3

Всіх пацієнок з різним ступенем інтенсивності болю було розподілено за ступенем вираженості цього синдрому на легкий ступінь – слабкий біль (1-3 бали) – 25 (52,1%); середній ступінь – помірний біль (4-6 балів) – 14 (29,2%) і важкий ступінь – сильний біль (8-9 балів), відповідно, 9 (18,8%). Дані представлені в

Таблиці 2.

Таблиця 2 – Розподіл інтенсивності болювого синдрому за ступенем вираженості

Інтенсивність(бали)	Тазовий біль		Дисменорея		Диспареунія	
	абс	%	Абс	%	абс	%
Немає (0)	0	0	0	0	33	68,7
Легка (1)	25	52,1	21	43,8	9	18,8
Середня (2)	14	29,2	16	33,3	6	12,5
Тяжка (3)	9	18,8	11	22,9	0	0
Всього	48	100	48	100	48	100

Дисменорея турбувала пацієток групи дослідження в 100% випадків. Інтенсивність болю відповідно до шкали MacLaverty CM, Shaw RW, представлена в таблиці 2. Диспареунія того або іншого ступеня вираженості спостерігалася у 15 (31,3%) жінок. Майже всі пацієтки відзначали прогрес інтенсивності і тривалості болювого синдрому у міру збільшення тривалості захворювання. Скарги хворих на загальну слабкість, підвищену стомлюваність, зниження працездатності відзначили 29 (60,4%) жінок. Дизуричний симптом спостерігався в 17 (35,4%) хворих. Тазові болі, не пов'язані з МЦ, непокоїли 7 пацієток (14,6%). На думку ряду науковців [1, 66] вираженість болю при Ад залежить від форми ушкодження, глибини поширення патологічного процесу в міометрій. Але в той же час інші автори [7] вважають, що не завжди відмічається кореляція між розмірами осередку ураження і клінічною картиною цього захворювання.

Психоемоційні порушення зустрічалися у 37 (77,1%) пацієток з Ад. При цьому часто відмічалася поєднання симптомів, зниження звичної працездатності, схильність до депресій. Відхилення в психоемоційній сфері, виявлені при обстеженні у хворих з Ад по групах, представлені в Таблиці 3.

Таблиця 3 – Порушення психоемоційної сфери у хворих з Ад

Група дослідження		Нестійкий настрій, дратівливість, лабільність (порушення I ст.)	Тривожність, фобії, безсоння (порушення II ст.)	Іпохондрія, істерія, депресія (порушення III ст.)
Хворі (n=48)	Абс.	33	4	0
	%	67,8	8,3	0

Всі обстежені пацієнтки (48 жінок) пред'являли скарги на мено- і метроррагії. Появу циклічного больового синдрому, що посилюється, з моменту менархе зазначила 21 пацієнтка – 43,8%. Тривалість менструацій складала від 5-6 до 10-12 днів, при цьому тривалість МЦ варіювала від 21 до 26 днів, причому чим інтенсивніше був біль, тим коротше був менструальний цикл. Всі пацієнтки озвучували скарги на порушення менструальної функції (табл. 4).

Таблиця 4 – Порушення менструальної функції у хворих з аденоміозом

Порушення	Кількість пацієнтів		
	Вік	абс./%	абс./%
Меноррагія	25-35 (n=29)	23/82,1	38/79,2
	36-45 (n=19)	15/78,9	
Метроррагія	25-35 (n=29)	26/89,7	44/91,7
	36-45 (n=19)	18/94,7	
Кривомазання	25-35 (n=29)	25/86,2	43 /89,6
	36-45 (n=19)	18/94,7	
Поєднання всіх трьох симптомів	25-35 (n=29)	5/17,2	9/18,8
	36-45 (n=19)	4/21,1	
Поєднання меноррагій і «кривомазань»	25-35 (n=29)	10/34,5	19/39,6
	36-45 (n=19)	9/47,4	
	36-45 (n=19)	3/15,8	

Моносимптоми – меноррагії	25-35 (n=29)	7/24,1	13/27,1
	36-45 (n=19)	6/31,6	
Моносимптоми –	25-35 (n=29)	5/17,2	8/16,7

У 38 обстежених жінок (79,2%) встановлені порушення менструальної функції, що проявляються у вигляді менорагій (регулярні, рясні і тривалі менструації – більше 80 мл, тривалістю більше 5-ти днів), в 44 (91,7%) – за типом метроррагій (нерегулярні маткові кровотечі), 43 (89,6%) пацієнтки скаржилися на «кровомазання» (темно-коричневі, бурі або кров'янисті виділення) в перед- і постменструальний періоди. Всі 3 симптоми спостерігалися у 9 (18,8%) пацієнток, поєднання менорагії і «кровомазань» – у 19 (39,6%) пацієнток. Моносимптоми виявлені: менорагії – в 13 (27,1%), «кровомазання» – у 8 (16,7%) пацієнток.

В 34 (70,8%) пацієнток з Ад в анамнезі було 1-3 пологів і до 4 артифіційних абортів, з них в 6 (12,5%) зазначили від 1 до 6 мимовільних викидні і вагітностей різних термінів гестації, що завмерли, в 7 (14,6%) – післяпологові ускладнення (лохіометра, субінволюція матки, метроендометрит). В 4 (8,3%) хворих Ад проводилися лише артифіційні аборти.

Майже кожна друга пацієнтка, тобто 23 жінки, що відповідає 47,9%, пов'язувала появу хвороби із запальними захворюваннями статевих органів після штучного аборту або епізоду переохолодження. На думку ще 11 жінок (22,9%) патологія виникла після фізичних і нервових перенавантажень, перенесеного стресу; операцій на матці, що виявлено у 5 (10,4%) пацієнток, а також могла бути пов'язана із хронічною екстрагенітальною паталогією, що мала місце, у 9 (18,8%) жінок з Ад.

Серед жінок контрольної групи скарги на будь-які больові відчуття в області малого тазу відсутні.

Важливу роль у виникненні та розвитку Ад, особливо з врахуванням багатofакторного генезу цієї патології, вочевидь, відіграє стан преморбідного фону. Всі обстежені поінформували про підвищений інфекційний індекс. У періоді статевого дозрівання майже всі хворі страждали частими ГРВІ і ангінами, частота яких склала більше двох захворювань протягом 6 місяців.

Аналіз перенесених дитячих інфекцій (кір, краснуха, вітряна віспа,

скарлатина, епідемічний паротит в різних поєднаннях), патологія ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, викривлення носової перегородки, гайморит тощо), а також грипу і ГРВІ у пацієнок, дав можливість виявити досить високу частоту (до 95%) інфекційних захворювань, перенесених раніше.

Варто зазначити високу частоту ендокринозалежних захворювань МЗ у пацієнок з Ад – 33 (68,8%) жінок, що також безпосередньо пов'язано з дисгормональними порушеннями, будучи фоном для розвитку проліферативних процесів.

При гінекологічному дослідженні проведено огляд зовнішніх статевих органів, досліджувалась піхва та шийка матки в дзеркалах, а потім виконувалось бімануальне вагінальне і ректальне дослідження.

При огляді шийки матки і піхви застосовували розширену кольпоскопію з метою візуалізації ендометріюїдних гетеротипій, зон атипій екзо- і ендocerвікса, посилення малюнку субепітеліальної судинної мережі на задній губі шийки матки, що ототожнюється ранніми ознаками гіперпластичних процесів в міо- та ендометрії. Випадки ерозії шийки матки в анамнезі відзначили 13 (27,1%) хворих, з них діатермокоагуляції шийки матки застосовані в 3 (6,3%), кріодеструкції в 4 (8,3%), лазеровапоризації проведені 2 пацієнткам, що склало 4,2% і електроконізація шийки матки виконана 1 пацієнтці(2,1%).

При бімануальному дослідженні звертали увагу на такі параметри: розмір матки, її консистенцію (не змінена, не ущільнена), форму (правильна, деформована, кулеподібна), стан її поверхні (гладка, горбиста), наявність хворобливості (при пальпації, зсуві), рухливість, стан перешийка матки (потовщений, його хворобливість), стан крижово-маткових зв'язок. Визначали стан придатків матки (їх величину, рухливість, хворобливість, консистенцію). Відзначали кількість і характер виділень із статевих шляхів. При збереженому МЦ дослідження проводили за 2-5 днів до і відразу після закінчення менструації (5-7-й день МЦ).

При огляді хворих в динаміці МЦ було зазначено, що після менструації в більшій половині пацієнок розміри матки приходили до нормальних, і, зважаючи, що визначення розмірів матки перед менструацією було значимішим симптомом для визначення ступеня поширення процесу, симптом «розміри матки після менструації» надалі жо уваги не брався.

Хворобливість матки при пальпації оцінювали згідно бальної системи: 1 бал – незначна чутливість при пальпації, 2 бали – виражена хворобливість, 3 бали – різка хворобливість, що утруднює огляд.

При обстеженні жінок хворобливість матки при пальпації в 1 бал спостерігалася в 21 (43,8%), в 2 бали – в 15 (31,3%), а в 3 бали – у 7 (14,6%) жінок. Вважаємо, що це пов'язано з поширеністю процесу і, можливо, його активністю, що знайшло своє відображення в подальших наших дослідженнях. Величина і хворобливість матки при пальпації збільшувалася при поширенні процесу, дані зображено в таблиці 5.

При огляді придатків матки патології виявлено не було, що пізніше підтверджено даними додаткових досліджень.

Таблиця 5 – Розміри і хворобливість матки при пальпації у хворих аденоміозом

Показники	Групи пацієнок			
	І група n=28		II група N=20	
	абс.	%	абс.	%
Розміри матки (перед менструацією)				
Нормальні	3	10,7	4	20,0
до 5 тиж.	12	42,9	7	35,0
5-6 тиж.	4	14,3	4	20,0
6-7 тиж.	4	14,3	3	15,0
7-8 тиж.	3	10,7	1	5,0
8-10 тиж.	2	7,1	1	5,0

Хворобливість матки при пальпації (бали)				
0 бал	3	10,7	2	10,0
1 бал	11	39,3	10	50,0
2 бали	10	35,7	5	25,0
3 бали	4	14,3	3	15,0

У хворих на Ад найчастіше – у 32 (66,7%) жінок мали місце запальні захворювання статевих органів, з них 13 (40,6%) жінок тривалий час спостерігалися з діагнозом «хронічний метроендометрит» і неодноразово отримували курси протизапальної і розсмоктуючої терапії (від 2 до 7 разів), які виявлялися зовсім неефективними або мали короткочасний ефект. Неефективність тривалого лікування запальних процесів внутрішніх статевих органів відзначалась у 31 пацієнтки (64,6%).

У 8 (16,7%) жінок відмічені в анамнезі маткові кровотечі пубертатного періоду, що вимагали лікувальних заходів (гормонотерапія, вітамінотерапія, фізіотерапевтичне лікування), в 9 (18,8%) виконували вишкрібання матки з приводу дисфункціональних маткових кровотеч репродуктивного віку, з них п'ять пацієнток менше 6 місяців отримували гормональну терапію (КОК, гестагени).

Оперативне лікування відбулося у 2 (4,2%) пацієнток з приводу позаматкової трубної вагітності, в 1 (2,1%) – з причини перфорації матки під час проведення штучного абортів, в 4 (8,3%) – внаслідок апоплексії яєчника шляхом лапароскопічного доступу. Зареєстровано появу захворювання після патологічних пологів, штучних і мимовільних абортів, діагностичних вишкрібань та інших внутрішньоматкових втручань; діатермокоагуляції шийки матки, а також операцій на матці і придатках 77,1% обстежених (37 пацієнток).

Визначення часу появи перших симптомів Ен ми проводили

зі слів хворої, а також за допомогою медичної документації, що є у пацієнтки, раніше проведених досліджень, аналізували характер, особливості, тривалість і ефективність терапії, що раніше проводилося, якщо вона мала місце. Тривалість перебігу захворювання з моменту верифікації діагнозу до справжнього дослідження у 20 пацієток склала від 1 до 8 років, в 28 – діагноз був встановлений вперше (табл. 6).

Таблиця 6 – Тривалість перебігу захворювання у хворих аденоміозом

Тривалість захворювання	Хворі на Ад, n=48		
	Вік	абс./%	Всього абс./%
Виявлено вперше	25-35 (n=29)	17/58,5	28/58,3
	36-45 (n=19)	11/57,8	
До 1 року	25-35 (n=29)	4/14,2	7/14,6
	36-45 (n=19)	3/15,8	
1-2 роки	25-35 (n=29)	5/17,1	8/16,7
	36-45 (n=19)	3/15,8	
3-5 роки	25-35 (n=29)	2/6,9	3/6,3
	36-45 (n=19)	1/5,3	
6-8 роки	25-35 (n=29)	1/3,3	2/4,1
	36-45 (n=19)	1/5,3	
Всього		48/100	48/100

2.3 Методи дослідження

Ультразвукове дослідження проводили в динаміці МЦ з використанням трансабдомінального і вагінального датчиків у поєднанні з колірним картуванням і спектральною доплерометрією кровотоку в маткових артеріях. УЗД застосовували

до всіх пацієнток перед лікуванням (на 5-7-й день МЦ) і в процесі терапії через 3-6-12 міс., на 5-7-й днів МЦ або менструальноподібної реакції за допомогою апарату «Toshiba-AK-117». У хворих Ад підвищується тривалість напівперіоду фази систоли (індекс Hatle) за рахунок компенсаторних механізмів, направлених на корекцію порушень гемодинаміки матки, при цьому форма кривої швидкості кровотоку (КШК) змінюється у зв'язку з появою згладженого зубця Б. Вимірювання індексу Hatle проводиться між точками максимальної швидкості систоли і проекцією дикротичної виймки і виражається в мілісекундах. Ехографічні ознаки патології обов'язково зіставляли із скаргами, анамнезом і клінічними даними. Для диференціальної діагностики внутрішнього Ен з міомою матки і метроендометритом УЗД виконували неодноразово протягом МЦ і обов'язково на 5-7 і 25-27-й дні МЦ.

Оцінку зображення в режимі сірої шкали проводили за загальноприйнятою методикою. Визначали локалізацію, форму, розміри, тип ехоструктури утворень малого тазу. При цьому уточнювали анатомічні особливості і стан внутрішніх статевих органів, порівнюючи отримані лінійні розміри і об'єм матки і придатків із загальноприйнятими нормативними показниками.

При обстеженні яєчників, окрім біометрії, відображали ознаки функціональної активності яєчників (стан фолікулярного апарату, кількість, діаметр фолікулів в одному зрізі, наявність жовтого тіла), а також присутність патологічних структур і непрямих ознак спайкового процесу довкола

При визначенні розмірів тіла матки відзначали асиметрію в товщині стінок, звертали увагу на наявність осередкових утворень з вказівкою їх кількості, локалізації, розмірів, контурів, особливостей ехоструктури; оцінювали контури матки, передньо-задній розмір, ехоструктуру ендометрія, а також ретельно сканувалися «пограничні» ділянки між міометрієм і базальним шаром ендометрія, що є актуальним для ранньої діагностики Ад.

УЗ критерії Ад були такими:

1. Збільшення матки в основному за рахунок передньо-заднього розміру і асиметричне потовщення однієї із стінок, які встановлені у 21 (43,8%) пацієнток.

2. Нечіткий контур порожнини матки підтверджений у 48 (100%) жінок.

3. Гіперехогенні лінійні структури на межі ендометрія і міометрія – в 42 (87,5%).

4. Присутність гіпо- і анехогенних структур круглої і овальної форми в області базального шару ендометрія – в 39 (81,3%) обстежених.

5. Наявність гіпо- і анехогенних структур круглої і овальної форми в міометрії – в 4 (8,3%).

6. Зони підвищеної ехогенності в міометрії, що дають лінійні акустичні тіні – в 40 (83,3%).

7. Наявність вузла в м'язовому шарі матки неоднорідної структури, без чіткої капсули – в 2 (4,2%).

Одночасно з УЗД проводили доплерометричне дослідження. Параметри налаштування приладів: в основному з частотним фільтром 100 Гц в 100% для маткових артерій і ендометріюїдних вогнищ, з реєстрацією повільного кровотоку використовували також мінімальний швидкісний рівень 0,3-10,0 см/сек. При дослідженні ЧСС пацієнтки була в діапазоні 60-80 уд/хв. Виконували колірну доплерографію. Перевагу надавали трансвагінальному дослідженню, під час якого оцінювали ступінь і характер васкуляризації тканини міометрія і патологічних ділянок; їх локалізацію і кількість колірних сигналів, відповідних кровонесним судинам («колірних локусів»). Нами визначено максимальну швидкість систоли артеріального кровотоку, індекс резистентності (ІР), аналіз КШК в маткових артеріях і артеріях патологічних ділянок. ІР – це відношення різниці пікової систолічної і максимальної кінцевої діастолічної швидкостей кровотоку до пікової швидкості систоли.

Біохімічний аналіз крові (печінкові проби, ліпідний профіль крові) визначали за допомогою біохімічного аналізатора, стан згортаючої системи (фібриноген, антитромбін-III, тромбоцити) за загальноприйнятою методикою [33].

Рівень плазмових гормонів визначали до початку терапії,

після її закінчення і через 3-6-12 місяців згідно загальної методики [31]: на 2-3-й дні МЦ визначали рівень гормонів ЩЗ (ТТГ, вТ4, вТ3, ТГ, АТ-ТОП), пролактин (Пр), Естрадіол (Е), тестостерон (Т), гормон, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), кортизол (К), альдостерон (А), 17-оксипрогестерон (17-ОПК), ДГЕА-С; на 5-7-й дні МЦ визначали рівень ФСГ і ЛТ.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакету аналізу Microsoft Excel 2010. Результати досліджень були оброблені методом варіаційної статистики з визначенням критерію Фішера (F) для оцінки непараметричних показників груп малих вибірок і критерієм Стьюдента (t) для незалежних груп [39]. У всіх випадках проводилось визначення: середнього арифметичного, середньої помилки середнього арифметичного, стандартної помилки середнього.

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНІ АСПЕКТИ РІЗНИХ МЕТОДІВ ТЕРАПІЇ АДЕНОМІОЗУ

Як зазначалося вище, 48 пацієток з Ад методом вільної вибірки були розподілені на дві групи: I (основну) склали 28 жінок (58,3%), II (порівняння) – 20 (41,7%). I групу було розділено на чотири підгрупи:

1А – 7 жінок (14,6%), які отримували лікування КОК, що містять гестодени в пролонгованому режимі 63+7+63 дня;

1Б – 7 жінок (14,6%), які отримували лікування КОК, які містять гестодени в пролонгованому режимі 63+7+63 дня у поєднанні з антигомотоксичною терапією (АТ);

1В – 7 жінок (14,6%), які отримували лікування КОК, що містять гестоден в пролонгованому режимі 84+7+84;

1Г – 7 жінок (14,6%), які отримували лікування КОК, що містять гестоден, в пролонгованому режимі 84+7+84 у поєднанні з АТ.

II групу, пацієтки якої отримували лікування а-ГнРГ протягом 6 місяців, склали 20 жінок (41,7%). Порівняльна ефективність терапії, що проводиться, оцінювалася в динаміці: до початку лікування, через 3-6 місяців терапії, через 12 місяців після її закінчення (віддалені результати).

Проведені дослідження показали, що у всіх групах на фоні лікування відмічається зниження больового синдрому: біль перестав непокоїти в 1А підгрупі 5 (71,4%) жінок; у 1Б – 6 (85,7%); у 1В – 6 (85,7%); у 1Г – 6 (85,7%), а в II групі – 18 жінок (90%).

Пролонгований прийом КОК і прийом а-ГнРГ сприяв зменшенню крововтрати майже у всіх жінок і, як наслідок, зниженню числа хворих з анемією: на 57,1% (4 жінки) в 1А; на 71,4% (5) в 1Б; на 85,7% (6) в 1В і на 85,7% (6) в 1Г групі, на 85,0% (17 жінок) – в II групі.

У всіх групах зменшилася кількість жінок з перименструальними «кровомазаннями»: на 57,1% (4 пацієток) в 1 А, на 71,4% (5) в 1Б, на 85,7% (6) в 1В, на 85,7% (6) в 1Г підгрупах I групи, на 75% (15 пацієток) – в II групі, що знайшло відображення в табл. 7.

Таблиця 7 – Динаміка зменшення скарг впродовж курсу запропонованого лікування

Показники	Початкові	І група через 12 міс.				ІІ група через
		1А	1Б	1В	1Г	
Больовий синдром	48 (100%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	6 (14,3%)	2 (10%)
Анемія:	21 (43,8%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	2 (10,0%)
1 ст.	6	1	0	0	0	1
2ст	(12,5%)	(14,3%)				(5,0%)
Перимен-струальні кровомазання	43 (89,6%)	3 (42,5%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	5 (75,0%)

Важливим в процесі лікування виявився той факт, що призначення КОК в пролонгованому режимі, як у поєднанні з АТ, так і самостійно, не викликали блокади гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. У пацієток всіх підгруп І групи була відсутня так звана «псевдоменопауза», яка після 2 місяців прийому а-ГнРГ виникла в 85,0% (17 жінок) з числа обстежених ІІ групи. Відповідно, «псевдоменопауза» супроводжувалася клінічними проявами гіпоестрогенії, які виявлялися такими симптомами: приливи жару виникли в 95,0% (19 жінок), зниження статевого потягу непокоїло 11 пацієток (55,0%), емоційна лабільність відмічена в 17 обстежених (85,0%), безсоння - в 8 (40,0%), сухість піхви – в 12 (60,0%), пітливість – в 18 (90,0%), депресія – в 3 (15,0%), зниження мінеральної щільності кісткової тканини (остеопенія) – у 2-х пацієток (10%).

Отримані нами дані дозволяють стверджувати про доцільність комплексної терапії КОК в пролонгованому режимі як у поєднанні з АТ, так і в самостійному режимі. У 4-х підгрупах І групи сталися достовірні покращення клінічних симптомів в порівнянні з вихідними даними, значимих відмінностей в групах після терапії протягом 6-ти місяців нами не виявлено. Проте, в ІІ групі на тлі терапії а-ГнРГ виникли побічні ефекти у вигляді симптомокомплексу гіпоестрогенії, а у 2-х пацієток відбулося зниження

мінеральної щільності кісткової тканини. При порівнянні динаміки зміни клінічної симптоматики у всіх підгрупах I групи, виявлено: нормалізація клінічного статусу жінок, які отримували КОК у поєднанні з АТ, наставала на 39 днів в 1Б і на 47 днів раніше в 1Г, ніж в підгрупах 1А і 1В, які отримували лише КОК. Відповідно, вживання поєднаної терапії (КОК з АТ), достовірно знижує час, витрачений на відновлення репродуктивного здоров'я і репродуктивної функції.

Біохімічні показники і коагулограма крові до лікування і в процесі терапії були в допустимих межах (табл. 8).

Таблиця 8 – Біохімічні показники у пацієнток з аденоміозом в процесі терапії

Показник	Групи дослідження		P
	хворі(до лікування) n=48	хворі (після лікування) n=48	
Загальний білок (г/л)	81,70±1,40	68,01±0,02	↓
Альбумін (г/л)	35,60±1,30	31,2±0,40	↓
Загальний білірубін (мкМоль/л)	14,30±0,56	12,8±1,58	↓
АЛТ (од/л)	29,10±0,20	24,2±0,35	↓
АСТ (од/л)	27,70±1,41	21,8±1,58	↓
Лужна фосфатаза (од/л)	178,00±3,55	169±2,35	↓
Холестерин (мМоль/л)	6,20±0,40	5,3±0,60	↓
Тригліцериди (мМоль/л)	0,91±1,79	0,88±1,60	↓
ЛПНЩ (мМоль/л)	3,50±0,90	3,1±0,20	↓
ЛПВЩ (мМоль/л)	2,34±0,70	2,2±0,40	↓
Глюкоза (мкМоль/л)	6,10±0,20	5,2±0,40	↓
Фібриноген (г/л)	3,50±0,98	3,3±0,55	↓

Продовження Табл. 8

Показник	Групи дослідження		P
	хворі(до лікування) n=48	хворі (після лікування) n =48	
Антитромбін 111%	111,20±0,30	107,2±0,30	↓
Кальцій (мМоль/л)	2,29±0,60	2,27±0,50	↓
Фосфор (мМоль/л)	1,3±0,60	1,2±0,40	↓
Магній (мМоль/л)	0,66±0,11	0,8±0,58	↑
Залізо (мкМоль/л)	2,90±0,78	4,8±0,58	↑
Ферритін (мкг/л)	8,10±0,20	8,9±0,98	↑

Достовірна різниця рівню гонадотропних гормонів до початку терапії і через 6 місяців відмічені у всіх групах обстеження. Пролонгований прийом КОК в комбінації з прийомом АТ, самостійний прийом КОК і прийом а-ГнРГ сприяли достовірному зниженню рівня гонадотропних гормонів: ФСГ і ЛГ. Рівень гормонів плазми крові у всіх групах мав певну тенденцію: при допустимих значеннях, істотних змін в процесі лікування рівнів ТТГ, К, Т не сталося. Динаміка останніх визначуваних до терапії і через 6 місяців після неї гормонів представлена в таблиці 9.

Також нами виявлений помірний антиальдостероновий ефект в гестодена. Причому, зниження альдостерону було однаково достовірним у всіх групах. Зниження 17-ОП на наш погляд, обумовлено комплексною дією в I групі і дією а-ГнРГ в II, блокуючих гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему.

Таблиця 9 – Зміна рівня гормонів в групах дослідження на фоні терапії

Показник	Початковий рівень		Через 6 міс. терапії				
			I група				II група n = 20
	I група n = 28	II група n = 20	1A n = 7	1Б n = 7	1В n = 7	1Г n = 7	
ФСГ (МО/л)	10,7±0,9	11,3±0,5	7,6±0,4	6,8±0,7	6,2±0,4	4,6±0,3	2,8±0,5
ЛГ (МО/л)	8,9±0,2	8,7±0,4	6,4±0,4	6,2±0,8	6,1±0,1	5,4±0,3	2,2±0,6
Пролактин (мМО/л)	346,7±12,0	372,1±11,6	379,5±11,2	313,4±10,3	419,3±12,6	319,7±10,6	229,4±12,6
17-ОП (нМоль/л)	1,3±0,02	1,29±0,03	0,8±0,004	0,76±0,001	0,78±0,005	0,68±0,003	0,66±0,002
Альдостерон (пг/мл)	77,8±15,9	79,4±12,6	52,039±16,05	47,54±13,07	50,04±14,06	41,03±16,01	40,34±13,0

Загально відомий факт, що Прл має тенденцію підвищуватися при прийомі етінілестрадіолу, що є компонентом сучасних КОК, що деколи утрудняє їх призначення жінкам з синдромом гіперпролактинемії або схильних до підвищення цього гормону рівня у зв'язку з певним преморбідним фоном. Дані про збільшення в групах обстеження рівня Прл представлені нами в третьому розділі. У підгрупах 1Б і 1Г та в II групах сталося достовірне його зменшення, а в підгрупах 1А і 1В відмічено достовірне підвищення рівня Прл. Використання поєднання КОК з АТ збільшує можливості оральної гормональної контрацепції у хворих з синдромом гіперпролактинемії в анамнезі, а також дає змогу застосовувати даний комплекс для лікування Ад різниманітними схемами прийому КОК.

Комбінація антигомотоксичних препаратів у поєднанні з КОК, позитивно впливає на загальний імунітет, адже вони потенціюють дію один одного. Лікування Ад за допомогою а-ГнРГ надає потужну дію на гормональний фон і менш виражена, але також достовірна зміна стається з показниками імунної системи. Достовірну, але менш виражену дію надає монотерапія КОК на зміни гормонального фону. Таким чином, в підгрупах 1Б, 1Г та II групі відбувається подвійна дія на патологічний процес: гормоно- та імуномодулююча, що відповідає поняттю про Ен як гормонозалежну патологію, і перебігає вона на тлі порушення імунного гомеостазу.

Проте, в 1Б і 1Г підгрупах, де застосовували комбінацію КОК з АТ порівняно з 1А і 1В підгрупами, пацієнтки яких отримували лише КОК, помічена позитивна дія на обидві ланки патогенезу розвитку Ен, тоді як в підгрупах 1А і 1В – переважно на гормональний фон і менш виражено – на імунну систему.

При будь-якому способі терапії нами визначені достовірні їх зміни, що може бути використане як для визначення якості лікування так і для оцінки його терапевтичних можливостей.

Слід зауважити, що в наших дослідженнях використання УЗД з КДК виявилось основним методом неінвазивної діагностики, що

дозволяє не лише виявляти Ад, але і часто, визначити ступінь його активності. Отримана до початку терапії ультразвукова картина у всіх групах не мала значних відмінностей. Виявлений ІР в маткових судинах при вихідному УЗД склав $0,83 \pm 0,06$ і $0,64 \pm 0,03$ в ендометріюїдних гетеротопіях. Крім цього, була виявлена достовірна асиметрія в кровотоках між обома матковими артеріями, причому в лівій матковій артерії ІР був вищий більш ніж на $0,3 \pm 0,04$. При цьому ураження найближчих до ендометрія шарів міометрія не перевищувала 3 мм, відзначалася округла форма матки за рахунок збільшення передньо-заднього розміру, асиметрія товщини стінок матки, в деяких випадках менше ніж 6 мм, мала місце наявність ділянок підвищеної ехогенності в міометрії з переривистим контуром, наявність гіпо- і анехогенних ділянок в діаметрі до 2-3 мм.

В процесі терапії виявлені наступні показники: у 1А підгрупі ІР знизився і становив $0,74 \pm 0,04$ в маткових артеріях, а в підгрупі 1Б групі – $0,68 \pm 0,05$; ІР в ендометріюїдних гетеротипіях відповідно – $0,57 \pm 0,02$ і $0,44 \pm 0,07$. При аналізі ультразвукової картини відмічене не значне, та все ж зменшення передньо-заднього розміру матки, більш виражене в 1Б підгрупі, зменшення кількості гіпо- і анехогенних включень, а також їх діаметру (на 1-2 мм), альтерація найближчих до ендометрія шарів міометрія також не перевищувала 3 мм. При аналізі УЗ змін на тлі лікування нами зазначено зниження ІР і збільшення швидкості кровотоку в маткових артеріях, зменшення ділянок підвищеної ехогенності, гіпо- і анехогенних ділянок.

Ми провели також аналіз зміни УЗ картини по групах дослідження на фоні лікування. Зокрема, нами виявлені наступні зміни: у 1Г підгрупі ІР знизився і став відповідати $0,69 \pm 0,03$ в маткових артеріях, в II групі – $0,64 \pm 0,05$, а в 1В підгрупі – $0,78 \pm 0,02$. ІР в ендометріюїдних гетеротипіях, відповідно, в 1Г підгрупі - $0,49 \pm 0,02$; у II групі – $0,48 \pm 0,07$ і в 1В – $0,59 \pm 0,04$. Більш виражені зміни сталися в 1Б, 1Г і II групах, порівняно з 1А і 1В підгрупами, пацієнтки яких одержували з метою лікування Ад лише КОК. Причому в 1В зміни були більш виражені, ніж в 1А підгрупі.

Віддалені результати терапії оцінювалися нами через 3-6-12 місяців від початку лікування. Між пропонованими і стандартними варіантами терапії особливих відмінностей між пацієнтками в групах виявлено не було: рецидив виник у однієї пацієнтки 1А підгрупи (14,3%) та однієї пацієнтки в II групі (5,0%), у двох пацієток 1В підгрупи (28,6%); у підгрупах 1Б та 1Г рецидивів не було. Результати дослідження за оцінкою відновлення репродуктивного потенціалу оцінювалися через 12 міс.: у 1А підгрупі вагітність настала у 3 (42,9%) пацієток, в 1Б – в 5 (71,4%), в 1В – в 2 (28,6%), в 1Г – в 5 (71,4%), що склало всього в I групі 15 (53,6%) жінок, а в II – 9 (45%) жінок.

Таким чином, відсутність важких ускладнень, що обтяжують репродуктивне здоров'я на тлі пропонованої терапії для відновлення репродуктивного здоров'я не збільшує, а, навпаки, знижує частоту рецидивів.

Нами визначена достовірна зміна ультразвукових ознак в процесі терапії Ад, які не можуть розглядатися як діагностичні його критерії, проте, з високим ступенем достовірності у поєднанні з клінічними даними, а також лабораторними показниками, можуть бути використані для визначення тривалості терапії, а також її якості. Отримані нами дані можна широко використовувати при відновленні репродуктивної функції у пацієток з Ад. Простота виконання і економічність, а також неінвазивність досліджень підвищує можливість їх використання в широкій медичній практиці.

РОЗДІЛ 4

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Всі пацієнтки з Ад були у віці від 25 до 45 років (середній вік склав $33,8 \pm 5,7$ років).

Для визначення форм клінічної активності патологічного процесу здійснювали оцінювання найбільш поширених клінічних проявів Ад – больового синдрому і гіпер- і поліменореї [1, 62].

Всі обстежені пред'являли скарги на вторинну альгоменорею, больовий синдром, що посилюється перед і під час менструації; синдром хронічного тазового болю. Всіх пацієнток з різним ступенем інтенсивності больового синдрому, згідно шкалі Mac Lavery, Shav було розподілено по ступеню вираженості больового синдрому на: легкий ступінь – слабкий біль (1-3 бали) – 25 (52,1%); середній ступінь – помірний біль (4-6 балів) – 14 (23,2%) і важкий ступінь – сильний біль (8-9 балів) – 9 (18,8%).

Дисменорея турбувала пацієнток групи дослідження в 100% випадків. Диспареунія різного ступеню вираженості спостерігалася у 15 (31,3%) жінок. Майже всі пацієнтки відзначали прогрес інтенсивності і тривалості больового синдрому у міру збільшення тривалості захворювання.

Скарги хворих на загальну слабкість, підвищену стомлюваність, зниження працездатності відзначили 29 (60,4%) пацієнток. Дизуричний симптом спостерігався в 17 (35,4%) хворих. Тазові болі, не пов'язані з МЦ, непокоїли 7 пацієнток (14,6%). На думку ряду авторів [1, 66] вираженість болю при Ад залежить від форми ушкодження, глибини поширення патологічного процесу в міометрій. Але в той же час інші автори [7] вважають, що не завжди спостерігається кореляція між розмірами осередку ураження і клінічною картиною цього захворювання.

Психоемоційні порушення зустрічалися у 37 (77,1%) пацієнток з Ад. При цьому часто виявлялося поєднання симптомів, зниження звичної працездатності, схильність до депресій, що також відмічає ряд науковців.

Всі обстежені жінки (48 жінок) пред'являли скарги на мено- і метроррагії. Появу циклічного больового синдрому, що посилюється, з моменту менархе

виявили в 43,8% - 21 пацієнтка. Тривалість менструацій складала від 5-6 до 10-12 днів, при цьому тривалість МЦ варіювала від 21 до 26 днів, причому чим інтенсивніше був біль, тим коротше був МЦ.

Репродуктивний анамнез жінок з Ад має важливе практичне значення [14]. За нашими даними, в 34 (70,8%) хворих Ад в анамнезі було 1-3 пологів і до 4 артифіційних абортів, з них в 6 (12,5%) зазначили від 1 до 6 мимовільних викиднів і вагітностей різних термінів гестації, що завмерли, в 7 (14,6%) – післяпологові ускладнення (лохіометра, субінволюція матки, метроендометрит). В 4 (8,3%) хворих Ад мали місце лише артифіційні аборти.

З метою контрацепції 6 (12,5%) жінок використовували ВМК, що містять мідь, тривалістю від 6 місяців до 5 років.

При огляді шийки матки і піхви застосовували розширену кольпоскопію з метою візуалізації ендометріюїдних гетеротипій, зон атипій екзо- і ендocerвікса, посилення малюнку субепітеліальної судинної мережі на задній губі шийки матки, що ототожнюється із ранніми ознаками гіперпластичних процесів в міо- і ендометрії [24]. Випадки ерозії шийки матки в анамнезі відзначили 13 (27,1%) хворих, з них діатермокоагуляції шийки матки проведені в 3 (6,3%), кріодеструкції в 4 (8,3%), лазеровапоризації проведені 2 пацієнткам, що склало 4,2% і електроконізація шийки матки виконана 1 пацієнтці (2,1%).

Оцінку хворобливості матки при пальпації проводили згідно бальної системи: 1 бал – незначна чутливість при пальпації, 2 бали – виражена хворобливість, 3 бали – різка хворобливість, що утрудняє огляд. При обстеженні жінок хворобливість матки при пальпації в 1 бал спостерігалася в 21 (43,8%), в 2 бали – в 15 (31,3%), а в 3 бали – у 7 (14,6%) жінок. Вважаємо, що це пов'язано з поширеністю процесу і, можливо, його активністю, що знайшло своє відображення в подальших наших дослідженнях.

У хворих на Ад найчастіше – у 32 (66,7%) жінок мали місце запальні захворювання статевих органів, з них 13 (40,6%) жінок тривалий час спостерігалися з діагнозом «хронічний метроендометрит» і неодноразово отримували курси протизапальної і розсмоктуючої терапії (від 2 до 7 разів), які виявлялися зовсім неефективними або мали короточасний ефект. Неефективність тривалого лікування запальних процесів внутрішніх статевих органів відзначалась у

31 пацієнтки (64,6%).

У 8 (16,7%) жінок відмічені в анамнезі маткові кровотечі пубертатного періоду, що вимагали лікувальних заходів (гормонотерапія, вітамінотерапія, фізіотерапевтичне лікування), в 9 (18,8%) виконували вишкрібання матки з приводу дисфункціональних маткових кровотеч репродуктивного віку, з них п'ять пацієнток менше 6 місяців отримували гормональну терапію (КОК, гестагени).

Оперативне лікування на органах малого тазу є суттєвим фактором ризику Ад [17]. Серед наших пацієнток проведене у 2 (4,2%) жінок з приводу позаматкової трубної вагітності, в 1 (2,1%) – з причини перфорації матки під час проведення штучного абортів, в 4 (8,3%) – внаслідок апоплексії яєчника шляхом лапароскопічного доступу. Зареєстровано появу захворювання після патологічних пологів, штучних і мимовільних абортів, діагностичних вискоблювань і інших внутрішньоматкових втручань; діатермокоагуляції шийки матки, а також операцій на матці і придатках 77,1% обстежених (37 пацієнток).

Багато авторів вважають гормональні порушення неодмінною умовою розвитку гіперпластичних процесів ендометрію [62]. Згідно з отриманими нами даними, всі пацієнтки з гіперпластичними процесами неодноразово проходили курси стимуляції овуляції з причини безпліддя. Одним з факторів гіперпластичних процесів ендометрія є підвищений рівень естрогену, що викликає дефіцит прогестерону і супроводжується безпліддям [32].

Згідно з програмою обстеження, що представлена в другому розділі, всім пацієнткам (48 жінок) проведено дослідження рівня гормонів щитовидної залози, які мають велике значення для оцінки гормонального гомеостазу жінок [33].

У показниках гормонів ЩЗ отримані достовірні відмінності мали місце серед таких показників, як ТТГ, ТГ, вТ4 і АТ-ТПО.

При аналізі рівня гіпофізарних і стероїдних гормонів виявлені достовірні відмінності у хворих Ад в вигляді достовірного підвищення ФСГ і ЛГ, а також рівня естрадіолу і ГЗСС.

Важливим на наш погляд є визначення рівня андрогенів у пацієнток з Ад. Відповідно до сучасних теорій розвитку Ен, роль андрогенів надзвичайно висока

[59]. Нами виявлено достовірні зміни в рівні 17-ОП, вільного Т, ДГЕА-С, К.

УЗД органів малого тазу у жінок є невід'ємною частиною діагностичного алгоритму в сучасній гінекологічній практиці. Якісне дослідження кровообігу в матці і яєчниках за допомогою трансвагінального УЗ сканування у поєднанні з колірним картируванням і спектральною доплерометрією змогли забезпечити неінвазивну детальну оцінку структури внутрішніх статевих органів, їх кровопостачання, кровообіги судин малого тазу і оцінити динаміку патологічного процесу [7].

При дослідженні КДК у хворих з Ад кровотік в маткових, аркуатних і радіальних артеріях реєструється у всіх пацієнток. Спіральні артерії виявляються лише у пацієнток з супутнім гіперпластичним процесом ендометрія.

Рубцево-інфільтративно-деструктивні зміни при Ен призводять до компресії судинної стінки, що у свою чергу, знижує швидкість систоли і діастоли кровотоку і підвищує судинний опір.

Отримані нами результати порівняно з літературними даними [77] показників доплерометрії в маткових, аркуатних, радіальних і базальних артеріях у хворих Ад і здорових жінок дозволяють виявити характерні відмінності.

У результатах наших власних досліджень було відмічено зниження швидкості кровотоку і підвищення судинного опору в показниках маткових і внутрішніх клубових артерій, де ІР міг досягати 1,0.

У хворих Ад збільшується тривалість напівперіоду фази систоли (індекс H_{atle}) за рахунок компенсаторних механізмів, направлених на корекцію порушень гемодинаміки матки, при цьому форма КШК змінюється у зв'язку з появою згладженого зубця Б, що має місце при будь-яких оклюзійних процесах в судинах. Вимір індексу H_{atle} виробляється між точками максимальної швидкості систоли і проекцією дикротичної виїмки і виражається в мілісекундах. На думку ряду авторів [5, 60], цей індекс є найбільш достовірним доплерометричним критерієм в діагностиці Ад.

Проведені дослідження показали, що у всіх групах на фоні лікування відмічається зниження больового синдрому: біль перестав непокоїти в 1А підгрупі 5 (71,4%) жінок; у 1Б – 6 (85,7%); у 1В – 6 (85,7%); у 1Г – 6 (85,7%), а в II групі – 18 жінок (90%).

Пролонгований прийом КОК і прийом а-ГнРГ сприяв зменшенню крововтрати майже у всіх жінок і, як наслідок, зниженню числа хворих з анемією: на 57,1% (4 жінки) в 1А; на 71,4% (5) в 1Б; на 85,7% (6) в 1В і на 85,7% (6) в 1Г групі, на 85,0% (17 жінок) – в II групі.

У всіх групах зменшилася кількість жінок з перименструальними «кровомазаннями»: на 57,1% (4 пацієнток) в 1 А, на 71,4% (5) в 1Б, на 85,7% (6) в 1В, на 85,7% (6) в 1Г підгрупах I групи, на 75% (15 пацієнток) – в II групі.

Важливим в процесі лікування виявився той факт, що призначення КОК в пролонгованому режимі, як у поєднанні з АТ, так і самостійно, не викликали блокади гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. У пацієнток всіх підгруп I групи була відсутня так звана «псевдоменопауза», яка після 2 місяців прийому а-ГнРГ виникла в 85,0% (17 жінок) з числа обстежених II групи. Відповідно, «псевдоменопауза» супроводжувалася клінічними проявами гіпоестрогенії, які виявлялися такими симптомами: приливи жару виникли в 95,0% (19 жінок), зниження статевого потягу непокоїло 11 пацієнток (55,0%), емоційна лабільність відмічена в 17 обстежених (85,0%), безсоння - в 8 (40,0%), сухість піхви – в 12 (60,0%), пітливість – в 18 (90,0%), депресія – в 3 (15,0%), зниження мінеральної щільності кісткової тканини (остеопенія) – у 2-х пацієнток (10%).

Отримані нами дані дозволяють стверджувати про доцільність комплексної терапії КОК в пролонгованому режимі як у поєднанні з АТ, так і в самостійному режимі. У 4-х підгрупах I групи сталися достовірні покращення клінічних симптомів в порівнянні з вихідними даними, значимих відмінностей в групах після терапії протягом 6-ти місяців нами не виявлено. Проте, в II групі на тлі терапії а-ГнРГ виникли побічні ефекти у вигляді симптомокомплексу гіпоестрогенії, а у 2-х пацієнток відбулося зниження мінеральної щільності кісткової тканини. При порівнянні динаміки зміни клінічної симптоматики у всіх підгрупах I групи, виявлено: нормалізація клінічного статусу жінок, які отримували КОК у поєднанні з АТ, наставала на 39 днів в 1Б і на 47 днів раніше в 1Г, ніж в підгрупах 1А і 1В, які отримували лише КОК. Відповідно, вживання поєднаної терапії (КОК з АТ), достовірно знижує час, витрачений на

відновлення репродуктивного здоров'я і репродуктивної функції.

Достовірна різниця рівню гонадотропних гормонів до початку терапії і через 6 місяців відмічені у всіх групах обстеження. Пролонгований прийом КОК в комбінації з прийомом АТ, самостійний прийом КОК і прийом а-ГнРГ сприяли достовірному зниженню рівня гонадотропних гормонів: ФСГ і ЛГ.

Рівень гормонів плазми крові у всіх групах мав певну тенденцію: при допустимих значеннях, істотних змін в процесі терапії рівнів ТТГ, К, Т не сталося.

Також нами виявлений помірний антиальдостероновий ефект в гестодена. Причому, зниження альдостерону було однаково достовірним у всіх групах. Зниження 17-ОП на наш погляд, обумовлено комплексною дією в I групі і дією а-ГнРГ в II, блокуючих гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему.

Загально відомий факт, що Прл має тенденцію підвищуватися при прийомі етінілестрадіолу, що є компонентом сучасних КОК, що деколи утрудняє їх призначення жінкам з синдромом гіперпролактинемії або схильних до підвищення цього гормону рівня у зв'язку з певним преморбідним фоном. [14].

Після проведеного лікування у 1Б і 1Г і в II групах сталося достовірне його зменшення, а в 1А і 1В відмічено достовірне підвищення рівня Прл. Використання поєднання КОК з АТ розширює можливості використання оральної гормональної контрацепції у жінок з синдромом гіперпролактинемії в анамнезі, а також дозволяє використовувати даний комплекс для лікування Ад різноманітними схемами прийому КОК.

Комбінація антигомотоксичних препаратів у поєднанні з КОК, позитивно впливає на загальний імунітет, адже вони потенціюють дію один одного. Лікування Ад за допомогою а-ГнРГ надає потужну дію на гормональний фон і менш виражена, але також достовірна зміна стається з показниками імунної системи. Достовірну, але менш виражену дію надає монотерапія КОК на зміни гормонального фону.

Таким чином, в підгрупах 1Б, 1Г та II групі відбувається подвійна дія на патологічний процес: гормоно- та імуномодулююча, що відповідає поняттю про Ен як гормонозалежну патологію, і перебігає

вона на тлі порушення імунного гомеостазу.

Проте, в 1Б і 1Г підгрупах, де застосовували комбінацію КОК з АТ порівняно з 1А і 1В підгрупами, пацієнтки яких отримували лише КОК, помічена позитивна дія на обидві ланки патогенезу розвитку Ен, тоді як в підгрупах 1А і 1В – переважно на гормональний фон і менш виражено – на імунну систему.

Ми провели також аналіз зміни ультразвукової картини по групах дослідження на тлі терапії, які підтвердили ефективність удосконаленої нами методики.

Віддалені результати терапії оцінювалися нами через 3-6-12 місяців від початку лікування. Між пропонованими і стандартними варіантами терапії особливих відмінностей між пацієнтками в групах виявлено не було: рецидив виник у однієї пацієнтки 1А підгрупи (14,3%) та однієї пацієнтки в II групі (5,0%), у двох пацієнток 1В підгрупи (28,6%); у підгрупах 1Б та 1Г рецидивів не було.

Результати дослідження за оцінкою відновлення репродуктивного потенціалу оцінювалися через 12 міс.: у 1А підгрупі вагітність настала у 3 (42,9%) пацієнток, в 1Б – в 5 (71,4%), в 1В – в 2 (28,6%), в 1Г – в 5 (71,4%), що склало всього в I групі 15 (53,6%) жінок, а в II – 9 (45%) жінок.

Таким чином, відсутність важких ускладнень, що обтяжують репродуктивне здоров'я на тлі пропонованої терапії для відновлення репродуктивного здоров'я не збільшує, а, навпаки, знижує частоту рецидивів.

Нами визначена достовірною зміною ультразвукових ознак в процесі терапії Ад, які не можуть розглядатися як діагностичні його критерії, проте, з високим ступенем достовірності у поєднанні з клінічними даними, а також лабораторними показниками, можуть бути використані для визначення тривалості терапії, а також її якості. Отримані нами дані можна широко використовувати при відновленні репродуктивної функції у пацієнток з Ад. Простота виконання і економічність, а також неінвазивність досліджень підвищує можливість їх використання в широкій медичній практиці.

В И С Н О В К И

В роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення завдання щодо підвищення ефективності лікування аденоміозу на підставі вивчення клінічних, ехографічних та ендокринологічних особливостей, а також розробки і впровадження удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів з використанням сучасної медикаментозної корекції.

1. Основними клінічними проявами аденоміозу у жінок репродуктивного віку є больовий синдром (100,0 %), порушення менструальної функції (100,0 %), психоемоційні порушення (77,1 %), зниження працездатності (60,4 %), дизуричні розлади (35,4877 %), диспареунія (31,3 %), а також первинне (20,0 %) і вторинне (80,0 %) безпліддя.

2. Серед основних варіантів супутньої генітальної патології у жінок репродуктивного віку з аденоміозом мають місце гіперпластичні процеси ендометрія (100,0 %); хронічні запальні захворювання органів малого тазу (66,7%) з явним переважанням хронічного метроендометриту (40,6 %); патологія шийки матки (27,1%) і перенесені ювенільні маткові кровотечі (16,7 %). Частота оперативних втручань з приводу різної генітальної патології складає 77,1 %. Частота супутньої гормональнозалежної патології молочних залоз у жінок з аденоміозом складає 68,8 %.

3. Порушення ендокринологічного статусу характеризуються дисфункцією гіпофізарно-яєчникової системи, яка проявляється високою монотонно-базальною секрецією гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ) без достатнього зростання в період овуляції та відсутністю нормальних взаємовідносин у секреції статевих гормонів (відносна гіперестрогенія з підвищенням вмісту прогестерону в періовуляторний період), що обумовлює хронічну ановуляцію та порушення секреторної трансформації ендометрія у хворих з аденоміозом на тлі хронічних запальних захворювань геніталій.

4. Додаткове використання антигомотоксичної терапії в комплексі з комбінованими оральними контрацептивами з включенням гестодена дозволяє знизити частоту порушень менструальної функції на 20,0 %, больового синдрому - на 16,7 %, а також підвищити ефективність лікування порушень репродуктивної функції на 20,0 %.

5. Підвищення ефективності консервативного лікування аденоміозу з додатковим використанням антигомотоксичної терапії відбувається за рахунок прискореної нормалізації ендокринологічного статусу (естрадіол, фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий гормони), що підтверджується за допомогою основних ехографічних ознак аденоміозу.

6. Застосування удосконаленої тактики лікувально-профілактичних заходів у пацієнток з аденоміозом знижує ризик рецидивів впродовж 12 місяців - на 20,0 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У групу ризику розвитку аденоміозу слід включати молодих жінок з хронічними запальними захворюваннями внутрішніх геніталій, спричиненими вірусно-бактеріальними збудниками, і в першу чергу, інфекціями, що передаються статевим шляхом, перенесеними абортами та оперативними втручаннями на органах малого таза в анамнезі.

2. З метою верифікації аденоміозу, встановлення стадії захворювання та анатомо-функціонального стану органів малого таза необхідно проводити комплексне обстеження, яке включає ультразвукове дослідження, гістероскопію, та вивчення морфо-функціонального стану ендометрія.

3. До комплексного консервативного лікування аденоміозу у жінок репродуктивного віку, крім комбінованих оральних контрацептивів з гестоденом, необхідне додаткове включення антигомотоксичної терапії з врахуванням клінічної симптоматики і результатів додаткових методів дослідження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение: Метод. рекомен. / Л .В. Адамян, Е.Н. Андреева // Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии. - М., 2013. - 30 с.
2. Адамян Л.В. Фоновые заболевания генитального эндометриоза / Л .В. Адамян, А. А. Осипова, С. И. Киселев; под ред. В .И. Кулакова и Л. В. Адамян // Совр. технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний - изд. 3-е. - М., 2012. - С. 96-97.
3. Адамян Л.В. Современные подходы к лечению эндометриоза / Л. В. Адамян, М. В. Бобкова // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 4. - С.10-14.
4. Адамян Л .В. Хирургическое лечение наружного генитального эндометриоза с применением новых технологий / Л. В. Адамян, Е.Л. Яроцкая, Э.Р. Ткаченко; под ред. В .И. Кулакова, Л.В. Адамян // Материалы научного издания: «Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней» - М., 2008. С. 171-207.
5. Адамян Л.В. Эндометриозы: Рук-во для врачей / Л.В. Адамян, В .И. Кулаков - М.: Медицина, 2012. - 317 с.
6. Айламазян Э.К. Отдаленные результаты лечения больных наружным генитальным эндометриозом препаратом золадекс / Э .К. Айламазян, В .С. Корсак, Б. А. Каменецкий // Гинекология. - 2009. - № 1. - С. 4-5.
7. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей. / Э .К. Айламазян, С .А. Сельков, М .И. Ярмолинская - СПб., 2011. - 25 с.
8. Актуальные вопросы гинекологии / Под. ред. Е.В. Коханевич. - К.: ООО «Книга-плюс», 2010. - 161 с.
9. Андреева Е.Н. Антигормоны и лапароскопия в комбинированном лечении распространенных форм наружного генитального эндометриоза / Е.Н. Андреева, Э.П. Ткаченко, А.К. Хачатрян // Акушерство и гинекология. - 2009. - № 5. - С .15 - 17.
10. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь. / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. - СПб: ООО «Издательство Н-Л», - 2013. - 452 с.
11. Баскаков П .М. Використання декапептилу-3,75 у комплексі реабілітаційних заходів після лапароскопічного лікування ендометріозу / П. М.

Баскаков, І .А. Хомуленко, І .В. Лівшиц // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2009. - № 5 (375). - С. 120-121.

12. Беспоясная В.В. Комбинированное лечение больных внутренним эндометриозом в период менопаузы / В.В. Беспоясная, К .П. Тумасян, И .В. Вороновская // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. - 2006. - № 4/4. - С. 55-57.

13. Вдовиченко Ю. П. Некоторые наследственные и гормональные аспекты эндометриоза / Ю. П. Вдовиченко, П. Н. Веропотвелян, Н. П. Веропотвелян, А. Н. Панасенко // Репродуктивное здоровье женщины № 3 (23) - 2012. - С. 72-76.

14. Венцьківська І.Б. Особливості патогенезу, профілактики і лікування бесплідності при генітальному ендометріозі: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / І .Б. Венцьківська - Вінниця, 2010. - 18 с.

15. Волянська А. Г. Нейровегетативні розлади у хворих з ендометріозом / А. Г. Волянська // Вісн. морської медицини. - 2008. - №4. - С. 22-23.

16. Гаврилова Т. Ю. Состояние локального и системного ангиогенеза у больных с аденомиозом / Т. Ю. Гаврилова, Л. В. Адамян: под ред. В. И. Кулакова и Л. В. Адамян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний - изд. 3-е. - М., 2012. - С. 102-103.

17. Гладчук І.З. Оперативна лапароскопія в лікуванні бесплідних хворих з ендометріозом / І.З. Гладчук, А .Г. Волянська, С .М. Непорада // Вісн. морської медицини. - 2010. - № 4. - С. 33-36.

18. Гладчук И. З. Гормональная терапия и оперативная лапароскопия в лечении бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / И. З. Гладчук, А. Г. Волянская // Тез. докл. Укр.-Американ. Конгресса по эндоскопич. хирургии. - Одесса, 2011. - С. 117-119.

19. Голота В .Я. Сучасні підходи до лікування ендометріозу / В .Я. Голота, О .В. Голота // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2005. - № 3 (373). - С. 78-79.

20. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза. Пособие для врачей / В.С .Корсак, С. А. Сельков, М.А.Тарасова [и др.]. - СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2014. - 24 с.

21. Давыдов А. И. Сравнительный анализ результатов органосберегающего и органонуноющего хирургического лечения больных внутренним эндометриозом тела матки / [А. И. Давыдов, В. М. Пашков, М. А. Стрижакова]: под ред. В. И. Кулакова и Л. В. Адамян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний - изд. 3-е. - М., 2013. - С. 108-109.
22. Даниличева И. И. Офисная гистероскопия в диагностике заболеваний матки / И.И. Даниличева, В.И. Белова: под ред. В.И. Кулакова и Л.В. Адамян. // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний - изд. 3-е. - М., 2012. - С. 49-50.
23. Демиров М. М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. / М. М. Демиров М.: Тверь, 2013. - С. 88-89.
24. Дубоссарская З .М. Дифференцированная тактика ведения и лечения эндокринного женского бесплодия / З.М. Дубоссарская, Ю. М. Дука, Ю. А. Дубоссарская // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: «Фенікс», 2014. - С. 246-247.
25. Дэви Д.А. Дисфункциональные маточные кровотечения // Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии Р 85 для последипломного обучения: Пер. с англ. / Д. А. Дэви: под ред. Ч .Р. Уитфилда. - М.: Медицина, 2013. - С. 595-613.
26. Запорожан В .М. Геніальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку (діагностика та лікування): Методичні рекомендації. / В.М. Запорожан, Б.М. Венцківський, Л.І. Іванюта [та ін.]. - К., 2012. 36 с.
27. Запорожан В. Н. Видео-эндоскопические операции в хирургии и гинекологии. / В .Н. Запорожан, В .В. Грубник, В.Ф. Саенко. -К.: Здоров'я, 2012. - 296 с.
28. Ищенко А.И. Органосберегающее хирургическое лечение аденомиоза у пациенток с бесплодием / А.И. Ищенко, А. А. Бахвалова, Ю.А. Рамаданова; под ред. В.И. Кулакова и Л.В. Адамян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний - изд. 3-е. - М., 2011. - С. 112-113.
29. Ищенко А.И. Современные аспекты органосберегающего хирургического лечения аденомиоза / А. И. Ищенко, А. А. Бахвалова, Ю.А. Рамаданова; под ред. В

.И. Кулакова и Л.В. Адамян.// Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний - изд. 3-е. - М., 2011. - С. 113-114.

30. Ищенко А. И. Использование лазеров в лечении аденомиоза /А. И. Ищенко, М.М. Глебова; под ред. В. И. Кулакова, Л. В. Адамян // Материалы научного издания: «Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней». - М., 2011. - С. 269-270.

31. Карманный справочник по диагностическим тестам / Под ред. В. С. Камышникова. - М.: МЕДпресс-информ, 2014. - 464 с.

32. Киселев В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В. И. Киселев, А .А. Ляшенко. - М.: Изд-во Димитрейд-График Групп, 2005. - 348 с.

33. Клиническая оценка лабораторных анализов у женщин: Учеб. пособие для системы послевузовского проф. Образования врачей / Под ред. А. М. Попковой, Л. Н. Нечаевой, С. А. Попкова. - М.: ВЕДИ, 2010. - 96 с.

34. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: Пер. с англ. / Под ред. Ю.Л.Шевченко, И.Н.Денисова, В .Н. Кулакова. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2013. - 1248 с.

35. Коновалов В .И. Эффективность применения препарата “Дюфастон” при эндометриозе у больных репродуктивного возраста / В .И. Коновалов // Акуш. и гинек. - 013. - № 5. - С. 48-49.

36. Коробкова О.А. Клініко-експериментальне обґрунтування комплексного консервативного лікування генітального ендометріозу: Автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / О .А. Коробкова - К., 2007. - 12 с.

37. Краснопольская К .В. Эффективность ЭКО после терапии наружного эндометриоза / К .В. Краснопольская, А. С. Калугина, О. В. Мачанските, С. А. Штыров // Проблемы репродукции. - 2010. - № 1. - С. 54-56.

38. Лайонс Т.Л. Лапароскопическое лечение эндометриоза / Т .Л. Лайонс: под ред. В. И. Кулакова, Л .В. Адамян // Материалы научного издания: «Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней». - М., 2011. - С. 241-243.

39. Минцер О.П. Статистические методы исследования при проведении научных исследований // Практическая медицина. - 2011. - Т.3, № 2. - С.49-51.
40. Непорада С.М. Порівняльний аналіз ефективності «відкритого» і лапароскопічного хірургічного лікування хворих на ендометріоз / С. М. Непорада // Одеський медичний журнал. - 2013. - № 2. - С. 43-46.
41. Николин Л.Б. Морфологічні особливості ендометрію при генітальному ендометріозі / Л. Б. Николин // Галицький лікарський вісник. - 2013. - Т.10. -№ 2. - С. 152-153.
42. Пенжоян Г. А. Эхография матки и доплерометрия сосудов малого таза при различной активности аденомиоза / Г. А. Пенжоян, Г.В. Гудков, И.И. Куценко // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - Т.3, № 5. - С.45-51.
43. Политова А. К. Патогенетическое малоинвазивное хирургическое лечение больных с гиперпластическими процессами эндометрия / [А. К. Политова, К.В. Пучков, Е.А. Копейкина] : Под ред. В.И. Кулакова и Л.В. Адамян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. - изд. 3-е. - М., 2010. - С.187-188.
44. Пономарев В.В. Опыт лечения гиперпластических процессов путем трансцервикальной резекции эндометрия / [В.В. Пономарев, Е. А. Кузьменко, О. В. Безрукова]; под ред. В. И. Кулакова и Л. В. Адамян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний - изд. 3-е. - М., 2010. - С. 184-185.
45. Попов М.М. Цитокінпродукуюча активність мононуклеарів перитонеальної порожнини хворих на зовнішній генітальний ендометріоз / М.М. Попов, М. О. Щербина, Л. В. Потапова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2010. - № 4. - С. 106-108.
46. Прилепская В. Н. Эндометриоз и контрацептивные гормоны: возможности и перспективы / В.Н. Прилепская: под ред. В.И. Кулакова и Л.В. Адамян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний - изд. 3-е. - М., 2013.С. 124-125.
47. Рич Х. Эндоскопическое лечение инфильтративного эндометриоза: необходимо ли удалять очаги эндометриоза с целью лечения болей / Рич Х. ; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян // Материалы научного издания: «Эндоскопия и

альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней» - М., 2009. - С. 207-220.

48. Светлаков А.В. Вероятность наступления имплантации у женщин с разными формами бесплодия при лечении методом ЭКО /А. В. Светлаков, М. В. Яманова, А. Б. Саламина // Проблемы репродукции. - 2012. - № 3. - С. 61-67.

49. Сенчук А.Я. Кріохірургічне лікування внутрішнього ендометріозу / А .Я. Сенчук, І. І. Чермак // Тези доповідей Х конгресу світової Федерації Українського лікарського товариства. - Чернівці, 2014. - С. 162.

50. Серов В .Н. Опыт применения золадекса при трубно-перитонеальном бесплодии, обусловленном эндометриозом / В. Н. Серов // Гинекология. - 2010. - № 1. - С. 5-6.

51. Созанський О.М. Консервативне лікування ендометріозу жіночих статевих органів / О.М. Созанський, Я. Д. Селепей, І.Ю. Козицька, О.Є. Ошуркевич, О. В. Беседін // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: «ТМК», 2010. - С. 395-397.

52. Стрижаков А. Н. Патогенетическое обоснование применения золадекса (гозерелин) в комплексе терапии больных наружным генитальным эндометриозом / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов // Гинекология. - 2013. - № 1. - С. 6-8.

53. Ткаченко Э.Р. Роль гистерорезектоскопии в лечении рецидивирующей гиперплазии эндометрия / Э .Р. Ткаченко, Х. З. Гесаева, И. С. Сахаутдинова: под ред. В. И. Кулакова и Л. В. Адамян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний - Изд. 3-е. - М., 2013. - С. 192-193.

54. Тоня А.Г. Аденоміоз: чи є альтернатива гістологічному діагнозу? / А. Г. Тоня // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - №1. - 2013. - С .123-125.

55. Тумасян К.П. Опыт лечения эндометриоза в сочетании с гиперпластическими процессами эндометрия / К. П. Тумасян, В.В. Беспоясная, И.В. Вороновская // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: «ТМК», 2011. - С. 465-466.

56. Тумасян К.П. Клинический опыт использования дуфастона при лечении внутреннего эндометриоза / К.П. Тумасян, В.В. Беспоясная, И.В. Вороновская // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. - 2009. - № 5/6. - С. 50-52.

57. Хомуленко І.А. Особливості лапароскопічних операцій із наступною реабілітацією у жінок репродуктивного віку, хворих на ендометріоз / І. А. Хомуленко // Буков. мед. вісник. - 2009. - №2. - С. 124-127.
58. Хуг Т. Эндометриоз / Т. Хуг, Дж. Хилл; под ред. Дж. Берека, И. Адаши и П. Хиллард // Гинекология по Эмилю Новаку ; Пер. с англ. - М., Практика, 2012. - С. 559-576.
59. Чермак И. И. Использование доплерометрических показателей для контроля эффективности криохирургического лечения аденомиоза / И .И. Чермак, А.Я. Сенчук, Г .В. Ветох // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. - К.: Інтермед, 2014. - С. 658-662.
60. Чубатий А. І. Можливості сонографії в діагностиці аденоміозу / А. І. Чубатий, В .С. Сольський, Б. Б. Жигадло // Збірник наукових праць. Асоціація акушерів-гінекологів України. - К.: «Фенікс», 2011. - С. 671-673.
61. Aden P. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant interferon- β in the treatment of endometriosis / P. Aden, F.J. Quereda, M.J. Gomez-Torres // Gynecol. Obstet. Invest. - 2013. - Vol. 55 (2). - P. 96-104.
62. Ajossa S. The prevalence of endometriosis in premenopausal women undergoing gynecological surgery / S. Ajossa, V. Mais, S. Guerriero // Clin Exp Obstet Gynecol. - 2011. - Vol. 2 (1). - P. 195-197.
63. Allan G. Identification of genes with differential regulation in primate endometrium during the proliferative and secretory phases of the cycle / G.Allan, C. Campen, G. Hodgen // Endocr. Res. - 2013. - Vol. 29 (1). - P. 53-65.
64. American Fertility Society. Revised American Fertility Society (RAFS) classification of endometriosis // Fertil Steril. - 2013. - Vol. 43. - P. 351-352.
65. Barbieri R.L. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis / R.L. Barbieri // Fertil. Steril. - 2013. - Vol.45. - P. 630-634.
66. Bazot M. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison / M. Bazot, R. Detchev, A. Cortez // Hum. Reprod. - 2013. - Vol.18. - P. 1686-1692.

67. Berestovoy O. Anthropological data and probability of pregnancy after assisted reproduction treatment: relation to endometriosis / O. Berestovoy, I. Sudoma // *Human Reprod.* - 2012. - Vol. 17, № 1. - P. 182.
68. Berube S. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women / S. Berube, S. Marcoux, R. Maheux // *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Epidemiolog.* - 2012. - № 9. - P. 504-510.
69. Bruce C. Fibrinolytic factors in endometriotic tissue, endometrium, peritoneal fluid and plasma from women with endometriosis and in endometrium and peritoneal fluid from healthy women / C. Bruce, A. Bergquist, K. Carlstrom // *Fertil. Steril.* - 2014. - Vol.70. - P. 821-826.
70. Chatman D.L. Modern Diagnosis of Endometriosis / D.L. Chatman // *J. reprod. Med.* - 2014. - Vol. 33. - № 11. - P. 861-866.
71. Chegini N. Differential expression of inter-leukins IL-13 and IL-15 in ectopic and eutopic endometrium of women with endometriosis and normal fertile women / N. Chegini, M. Roberts, B. Ripps // *Am. Reprod. Immunol* - 2013. - Vol.49 (2). - P. 75-83.
72. Clement P.B. Pathology of endometriosis. / P.B. Clement // *Pathol. Annu.* - 2011. - Vol.25. - P. 245-295.
73. Corchado Gomes A. The peritoneal environment physiopathogenesis of endometriosis / A. Corchado Gomez, J.C. Hinojosa Cruz // *Ginecol Obstet.* - 2013. - Vol.65. - P. 123-125.
74. Czernobilsky B. Endometriosis / B. Czernobilsky // *Obstetrical and Gynecological Pathology*. H. Fox (ed.) // New York: Churchill Livingstone. - 2014. - P. 763-777.
75. Dessole S. Son of vaginography is a new technique for assessing rectovaginal Endometriosis / S. Dessole, M. Farina // *Fertil. Steril.* - 2013. - V. 79 (4). - P. 1023 -1027.
76. Donnez J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis / J. Donnez, P. Smoes, S.Gillerot // *Hum. Reprod.* - 2013. Vol.13. - P. 1686-1690.
77. Eskenazi B. Epidemiology of endometriosis / B. Eskenazi, M.L. Warner // *Obstet Gynecol. Clin. North. Am.* - 2012. - Vol.24. - P. 235-258.
78. Fedele L. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of diffuse adenomiosis / L. Fedele, S. Bianchi, M. Dorta // *Fertil. Steril.* - 2014. - Vol.58. - P. 94-97.

79. Haney A.F. Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology - New York, 2013. - P. 23-51.
80. Hirai M. Transvaginal pulsed and color Doppler sonography for the evaluating of adenomyosis / M Hirai, K. Shibata, H. Sagai // J. Ultrasound. Med. - 2014. - Vol.14. - P. 529-532.
81. Koga K. Characteristic images of deeply infiltrating ectosigmoid endometriosis on transvaginal and transrectal ultrasonography / K. Koga, Y. Osuga, T. Yano// Hum. Reprod.2014. - Vol.18 (6). -P. 1328-1333.
82. Kurjak A. Scoring system for prediction of ovarian endometriosis based on transvaginal color and pulsed Doppler sonography / A. Kurjak, S. Kupesik // Fertil. Steril. - 2014. - V.62.- P.81-88.
83. Lindblad B. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years / B. Lindblad, N.H. Sternby, D. Bergqvist // Br. Med. J. - 2011. - Vol.302. - P. 709-711.
84. Liu C. Y. Complication in endoscopic surgery / C.Y. Liu // Endoscopy in the diagnosis and treatment of uterine Pathology with Advanced Endoscopic course: Intern. Congr. Moscow, 9-13 of June 2013. - Moscow, 2013. - P. 323-330.
85. Ishikawa M. Expression of superoxide dismutase (SOD) in adenomyosis / M. Ishikawa, T. Nalata, J. Jaginuma // Amer. J. Obstet. Gynecol. - 2012. - Vol. 1694. - P. 730-734.
86. Mettler I. Accuracy of laparoscopic diagnosis of endometriosis / I. Mettler, T. Schollmeyer, E. Lehmann-Wiilenbrock // JSLs.2013. - Vol.7 (1). - P. 15 - 18.
87. Numazaki R. A retrospective study on serum CA125 in patients with endometriosis / R. Numazaki, T. Uemura, H. Yamaguchi // V-th World Congr. On Endometriosis, 21-24 Oct. 2012: Abstracts.Yokohama. - 2012. - P. 130.
88. Reinhold C. Diffuse uterine adenomyosis morphological criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography / C. Reinhold, M. Atri, A. Mechio // Radiology. - 2014. -Vol.197. - P. 609-614.
89. Reinhold C. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation / C. Reinhold, F. Tafazoli, A. Mehio // Radiographics. - 2013. - Vol. 19, N 9. - P. 147- 160.

90. Sutton C. Laparoscopic laser surgery for endometriosis: Does it really work? The latest results of the Guilford double-blind prospective study / C. Sutton // V-th World Congr. on Endometriosis, 21-24 Oct. 2012: Abstracts. Yokohama. - 2012. - P. 29.
91. Tamai K. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls / K. Tamai, K. Togashi, T. Ito // Radiographics. - 2014. – N 25. - P. 21-40.
92. Vercellini P., Consonni D., Dridi D., Bracco B., Frattaruolo M. P., Somigliana E.: Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2014. 29: 964-77
93. Zhou M. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center / M. Zhou, J.Y. Chen, L.D. Tang // Fertil. Steril. - 2011. - Vol. 95 (3). - P. 900-905.