

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

СУСАК КАМІЛА ІМТІАЗІВНА

УДК 618.14-002-022.7-008.6-085.357

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ МЕНЕДЖМЕНТУ АДЕНОМІОЗУ У ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ**

22 - Охорона здоров'я

222 - Медицина

Подається на здобуття ступеня **доктора філософії**

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

_____ К. І. Сусак

Науковий керівник: Бенюк Василь Олексійович, доктор медичних наук,
професор, заслужений діяч науки і техніки України

Київ — 2026

АНОТАЦІЯ

Сусак К.І. Особливості менеджменту аденоміозу у жінок репродуктивного віку.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2026.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена тактиці ведення та лікування жінок репродуктивного віку з аденоміозом. На сучасному етапі проблема ендометріозу набула особливого значення у зв'язку зі зростанням частоти патологічних процесів у структурі гінекологічної захворюваності (12 % - 50 %). Розповсюдженою локалізацією генітального ендометріозу є аденоміоз, питома вага якого складає 53–80 % в структурі ендометріозу.

Аденоміоз має особливу актуальність для жінок репродуктивного віку, оскільки супроводжуються значним порушенням менструальної та генеративної функції. Виражений больовий синдром, тяжкі менструальні кровотечі, анемізація, розлади функції життєво важливих органів і систем знижують працездатність та якість життя хворих, що визначає не лише медичне, але і соціальне значення цієї проблеми.

За останні роки запропоновано нові підходи до методів лікування аденоміозу, проте не існує єдиного алгоритму, що визначає стратегію та тактику ведення таких хворих. При початкових стадіях захворювання можливий диференційований підхід щодо лікування жінок з аденоміозом, які не реалізували свою репродуктивну функцію.

Метою даної роботи є підвищення ефективності консервативної терапії аденоміозу у жінок репродуктивного віку шляхом впровадження комплексної патогенетично обґрунтованої терапії.

Завдання дослідження

1. Оцінити клініко-анамнестичні особливості пацієнток з аденоміозом та

- визначити предиктори даної хвороби у жінок репродуктивного віку.
2. Визначити інтенсивність болю, об'єм крововтрати та показники гомеостазу у жінок з даною патологією.
 3. Встановити роль ендокринних та обмінних порушень в генезі аденоміозу.
 4. Визначити особливості імунних реакцій у хворих на аденоміоз (цитотоксичний індекс натуральних кілерів) та оцінити його значення в розвитку захворювання.
 5. Розробити та впровадити алгоритм діагностики ендометріозу матки.
 6. Розробити і обґрунтувати схему комплексного лікування жінок, хворих на аденоміоз, та провести оцінку його ефективності.
 7. Оцінити якість життя жінок з даною патологією на тлі проведеної рекомендованої терапії.

На першому етапі дослідження проведено клініко-статистичну характеристику 90 жінкам репродуктивного віку з аденоміозом (основна група) та 30 жінкам репродуктивного віку без вираженої соматичної та гінекологічної патології (контрольна група). Проведений аналіз та порівняльна характеристика обстежуваних груп за віком, сімейним станом, соціальним статусом, спадковістю, наявністю соматичної та гінекологічної патології в анамнезі, перенесених оперативних втручань, оцінка менструальної та репродуктивної функції, результатів бімануального обстеження та біоценозу піхви. У жінок з аденоміозом проаналізовані клінічний перебіг хвороби, інтенсивність болю за допомогою числової шкали оцінки, тривалість захворювання та терапія з приводу даної хвороби в минулому.

На другому етапі дослідження жінкам основної та контрольної групи проведено визначення та порівняльна характеристика об'єму менструальної крововтрати, показників гемоглобіну, феритину та сироваткового заліза, ліпідограми та коагулограми, гормонів крові (фолікулостимулюючого,

лютеїнізуючого, тиреотропного, пролактину, естрадіолу, прогестерону, вільного тироксину), онкомаркерів (CA-125, CA-19-9, PEA), цитотоксичного індексу натуральних кілерів. Всім обстежуваним жінкам проведено ультразвукове транспіхове дослідження органів малого тазу. Жінкам з аденоміозом виконано гістерорезектоскопію, біопсію ендометрія та проведено гістологічне дослідження біоптатів.

На третьому етапі дослідження проведено аналіз та оцінка впливу гормонотерапії 90 жінкам з аденоміозом (основна група), які в залежності від отримуваного лікування розподілені на дві співставні групи. Жінки I групи (n=45) використовували комплексну терапію: агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз в 28 днів протягом 6 місяців, імуномодулятор до складу якого входить флавоноїди 1 капсула 1 раз в день 1 місяць, вагінальні свічки з гіалуроновою кислотою з 3 по 6 місяць по 1 на ніч 10 днів (3 курси), ректальні свічки з стрептокіназою 15000 МО та стрептодорназою 1250 МО 1,3,5 місяць лікування по 1 на ніч 10 днів; II групи (n=45) – отримували 6 місяців дієногест по 2 мг 1 раз в день в безперервному режимі. Оцінку показників стану здоров'я проводили через 3, 6 місяців терапії та на 12 місяці (через 6 місяців після відміни лікування).

Четвертий етап дослідження передбачав оцінку якості життя жінок з аденоміозом (n=90) на 12 місяці спостереження, шляхом аналізу фізичного та психічного компонентів здоров'я за допомогою опитувальника SF36 та підтвердження ефективності запропонованої комплексної терапії.

П'ятий етап - проведення аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше визначені предиктори аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Дисертанткою вперше представлено нові ланки патогенезу в розвитку ендометріозу матки за рахунок дисфункції імунної системи, що визначалось в показниках зниження цитотоксичного індексу НК-клітин.

На підставі розширення уявлень про патогенез формування аденоміозу авторкою розроблено сучасне комплексне лікування, визначено ефективність запропонованого методу в динаміці спостереження. З наукової точки зору доведено позитивний вплив комплексної терапії на якість життя жінок з аденоміозом.

Практична значимість одержаних результатів

Визначено клініко-анамнестичні особливості пацієнток з аденоміозом та встановлено предиктори даної патології у жінок репродуктивного віку.

Отримані в роботі результати дозволяють розкрити нові механізми участі факторів імунної системи у патогенезі аденоміозу, обґрунтувати нові способи діагностики захворювання та оптимізувати тактику його лікування.

Алгоритм діагностики аденоміозу з метою визначення тактики ведення жінок включає інфекційний, гормональний, онкологічний та імунологічний скринінг, трансвагінальне ультразвукове сканування, гістероскопію з біопсією ендометрія та гістологічне дослідження біоптатів.

Розроблена та впроваджена в клінічну практику комплексна терапія (агоніст гонадотропін-релізінг-гормону, імуномодулятор, вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою, ректальні супозиторії з стрептокіназою та стрептодорназою) для жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Обґрунтовано доцільність та доведено ефективність застосування імунокоригуючих препаратів у комплексному лікуванні хворих на аденоміоз.

На підставі вивчення якості життя жінок з аденоміозом на 12 місяці спостереження, доведено ефективність запропонованої комплексної терапії про що свідчать високі показники фізичного та психічного компонентів здоров'я.

ВИСНОВКИ

1. Предикторами аденоміозу є: обтяжена спадковість (88,9 %), незаміжні та одинокі жінки (60,0 %); службовці з інтелектуально-розумовою працею та нервово-психічним навантаженням на робочому місці (78,9 %), супутня

екстрагенітальна патологія (82,2 %), порушення менструального циклу (91,1 %), запальні процеси матки і додатків (52,2 %), патологія шийки матки (46,7 %), артифіційні (77,8 %) та самовільні (20,0 %) аборти; внутрішньоматкові оперативні втручання (76,6 %).

2. У жінок з аденоміозом встановлена істотна дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, рівень ФСГ в 1,4 рази та рівень ЛГ в 1,7 рази перевищував даний показник здорових жінок; характерна гіперестрогенемія протягом усього менструального циклу та гіпопрогестеронемія.

3. Для діагностики та контролю ефективності терапії у жінок з аденоміозом показовим є визначення концентрації онкомаркера СА-125.

4. У жінок з аденоміозом встановлено порушення імунної системи, про що свідчить низький цитотоксичний індекс НК $27,6 \pm 2,0$ % (у 1,8 рази нижче контрольної групи).

5. У жінок з аденоміозом застосований лікувальний комплекс вплинув на зниження показників онкомаркера СА 125 в 3,7 рази, підвищення рівня гемоглобіну в 1,3 рази, феритину в 4,4 рази, сироваткового заліза в 2,5 рази в динаміці спостереження у порівнянні з терапією дієногестом.

6. Запропонована комплексна терапія сприяла збільшенню цитотоксичного індексу НК-клітин в 1,7 рази, зниженню рівня ФСГ в 2 рази, ЛГ в 1,5 рази та естрадіолу в 1,9 рази у жінок з аденоміозом у порівнянні зі стандартизованими методами лікування.

7. Використання комплексної терапії аденоміозу достовірно підвищує параметри фізичного функціонування, загального стану здоров'я та життєвої активності, покращує показники фізичного та психічного компонентів здоров'я, тим самим підвищує рівень якості життя жінок (інтегральний показник якості життя в 1,7 разів більший в порівнянні з II групою).

Ключові слова: аденоміоз, асоціація мікробної флори, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова система, ендометріоз, жіноча сексуальна дисфункція, імунний гомеостаз, імунокорегуюче і гормональне лікування, мікробіоцентез

жіночих статевих органів, непліддя, репродуктивне здоров'я, урогенітальна інфекція, фактори ризику, хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, цитотоксичний індекс, якість життя.

ANNOTATION

Susak K.I. Features of adenomyosis management in women of reproductive age.

The thesis for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge 22 “Health care” in the specialty 222 “Medicine”. – Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

Annotation content

This dissertation work is devoted to the tactics of management and treatment of women of reproductive age with adenomyosis. At the present stage, the problem of endometriosis has acquired special importance due to the increase in the frequency of pathological processes in the structure of gynecological morbidity (12% - 50%). Adenomyosis is a common localization of genital endometriosis, the specific weight of which is 53–80% in the structure of endometriosis.

Adenomyosis is of particular relevance for women of reproductive age, as it is accompanied by a significant violation of menstrual and generative function. Severe pain syndrome, severe menstrual bleeding, anemia, disorders of the function of vital organs and systems reduce the working capacity and quality of life of patients, which determines not only the medical, but also the social significance of this problem.

In recent years, new approaches to the treatment of adenomyosis have been proposed, but there is no single algorithm that determines the strategy and tactics of managing such patients. In the initial stages of the disease, a differentiated approach to the treatment of women with adenomyosis who have not realized their reproductive function is possible.

The aim of this work is to increase the effectiveness of conservative therapy for adenomyosis in women of reproductive age by implementing a comprehensive pathogenetically based therapy.

Objectives of the research:

1. To assess the clinical and anamnestic features of patients with adenomyosis and to determine the predictors of this disease in women of reproductive age.
2. To determine the intensity of pain, the volume of blood loss and homeostasis indicators in women with adenomyosis.
3. To establish the role of endocrine and metabolic disorders in the genesis of adenomyosis.
4. To determine the features of immune reactions in patients with adenomyosis (cytotoxic index of natural killers) and assess its significance in the development of the disease.
5. To develop and implement an algorithm for diagnosing uterine endometriosis.
6. To develop and substantiate a scheme of complex treatment of women with adenomyosis, and to assess its effectiveness.
7. To assess the quality of life of women with this pathology against the background of the recommended therapy.

At the first stage of the study, a clinical and statistical characteristic was performed on 90 women of reproductive age with adenomyosis (main group) and 30 women of reproductive age without pronounced somatic and gynecological pathology (control group). An analysis and comparative characteristic of the examined groups were performed by age, marital status, social status, heredity, the presence of somatic and gynecological pathology in the anamnesis, surgical interventions, assessment of menstrual and reproductive function, results of bimanual examination and vaginal biocenosis. In women with adenomyosis, the clinical course of the disease, pain intensity using a numerical rating scale, duration of the disease and therapy for this disease in the past were analyzed.

In the second stage of the study, women in the main and control groups were assessed and compared for menstrual blood loss, hemoglobin, ferritin, and serum iron, lipid profile, and coagulogram, blood hormones (follicle-stimulating, luteinizing, thyroid-stimulating, prolactin, estradiol, progesterone, free thyroxine),

tumor markers (CA-125, CA-19-9, CEA), and cytotoxic index of natural killer cells. All women underwent transvaginal ultrasound examination of the pelvic organs. Women with adenomyosis underwent hysteroscopy, endometrial biopsy, and histological examination of biopsy specimens.

At the third stage of the study, the analysis and assessment of the effect of hormone therapy was carried out on 90 women with adenomyosis (the main group), who, depending on the treatment received, were divided into two comparable groups. Women in group I (n=45) used complex therapy: gonadotropin-releasing hormone agonist 3.75 mg intramuscularly 1 time in 28 days for 6 months, immunomodulator which includes flavonoids 1 capsule 1 time per day for 1 month, vaginal suppositories with hyaluronic acid from 3 to 6 months 1 at night for 10 days (3 courses), rectal suppositories with streptokinase 15000 IU and streptodornase 1250 IU 1,3,5 months of treatment 1 at night for 10 days; group II (n=45) - received dienogest 2 mg 1 time per day in a continuous mode for 6 months. Health status was assessed after 3, 6 months of therapy and at 12 months (6 months after discontinuation of treatment).

The fourth stage of the study involved assessing the quality of life of women with adenomyosis (n=90) at 12 months of observation, by analyzing the physical and mental components of health using the SF36 questionnaire and confirming the effectiveness of the proposed complex therapy.

The fifth stage was the analysis and generalization of the obtained research results.

Scientific novelty of the obtained results

For the first time, predictors of adenomyosis in women of reproductive age have been identified. The doctoral candidate has presented for the first time new links in the pathogenesis of uterine endometriosis due to dysfunction of the immune system, which was determined by the indicators of a decrease in the cytotoxic index of NK cells.

Based on the expansion of ideas about the pathogenesis of adenomyosis formation, the author has developed a modern complex treatment, the effectiveness of the proposed method in the dynamics of observation has been determined. From a scientific point of view, the positive effect of complex therapy on the quality of life of women with adenomyosis has been proven.

Practical significance of the obtained results

The clinical and anamnestic features of patients with adenomyosis were determined and predictors of this pathology in women of reproductive age were established. The results obtained in the work allow us to reveal new mechanisms of the participation of immune system factors in the pathogenesis of adenomyosis, to substantiate new methods of diagnosing the disease and to optimize the tactics of its treatment.

The algorithm for diagnosing adenomyosis in order to determine the tactics of managing women includes infectious, hormonal, oncological and immunological screening, transvaginal ultrasound scanning, hysteroscopy with endometrial biopsy and histological examination of biopsies.

A complex therapy (gonadotropin-releasing hormone agonist, immunomodulator, vaginal suppositories with hyaluronic acid, rectal suppositories with streptokinase and streptodornase) for women of reproductive age with adenomyosis has been developed and implemented in clinical practice. The feasibility and effectiveness of the use of immunocorrective drugs in the complex treatment of patients with adenomyosis have been substantiated and proven.

Based on a study of the quality of life of women with adenomyosis for 12 months of observation, the effectiveness of the proposed complex therapy has been proven, as evidenced by high indicators of physical and mental health components.

CONCLUSIONS

1. The predictors of adenomyosis are: burdened heredity (88.9%), unmarried and single women (60.0%); employees with intellectual and mental work and neuropsychiatric stress at work (78.9%), concomitant extragenital pathology

(82.2%), menstrual cycle disorders (91.1%), inflammatory processes of the uterus and appendages (52.2%), cervical pathology (46.7%), artificial (77.8%) and spontaneous (20.0%) abortions; intrauterine surgical interventions (76.6%).

2. In women with adenomyosis, significant dysfunction of the hypothalamic-pituitary-ovarian system was established, the level of FSH was 1.4 times and the level of LH was 1.7 times higher than this indicator in healthy women; hyperestrogenemia throughout the menstrual cycle and hypoprogesteronemia were characteristic.

3. For the diagnosis and control of the effectiveness of therapy in women with adenomyosis, the determination of the concentration of the tumor marker CA-125 is indicative.

4. In women with adenomyosis, a violation of the immune system was detected, as evidenced by a low cytotoxic index of NK $27.6 \pm 2.0\%$ (1.8 times lower than the control group).

5. In women with adenomyosis, the applied treatment complex affected the decrease in the indicators of the tumor marker CA 125 by 3.7 times, an increase in the level of hemoglobin by 1.3 times, ferritin by 4.4 times, and serum iron by 2.5 times in the dynamics of observation compared to dienogest therapy.

6. The proposed complex therapy contributed to an increase in the cytotoxic index of NK cells by 1.7 times, a decrease in the level of FSH by 2 times, LH by 1.5 times and estradiol by 1.9 times in women with adenomyosis compared to standardized treatment methods.

7. The use of complex therapy for adenomyosis significantly increases the parameters of physical functioning, general health and life activity, improves the indicators of physical and mental components of health, thereby increasing the level of quality of life of women (the integral indicator of quality of life is 1.7 times higher compared to group II).

Keywords: adenomyosis, microbial flora association, hypothalamic-pituitary-ovarian system, endometriosis, female sexual dysfunction, immune homeostasis,

immunocorrective and hormonal treatment, microbiocenosis of the female genital tract, infertility, reproductive health, urogenital infection, risk factors, chronic inflammatory diseases of the female genital organs, cytotoxic index, quality of life.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бенюк В.О., Курочка В.В., Сусак К.І., Друпп Ю.Г., Бала О.О. Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Репродуктивне здоров'я жінки. №7 (62). 2022. С. 10-13. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272464>
2. V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, K.I. Susak, Yu.G. Drupp, O.O. Bala Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis. Reproductive health of woman. №7 (62). 2022. С.6-9. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272463>
3. Сусак К.І., Курочка В.В., Шаповалюк О.В. Оцінка психологічного стану жінок з аденоміозом на фоні тривалого призначення гормональної терапії. Український науково-медичний молодіжний журнал. Науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2023 року», м. Київ 15 вересня 2023 року С. 88-89
4. I. Kirieieva, V.V. Kurochka, K.I. Susak. Diagnostic algorithm for benign endo- and myometrium pathology in women of reproductive age. Abstract book of the 5th International Medical Students Conference in Poltava of Poltava State Medical University, 28 of March 2024, Poltava, P. 16
5. В.О. Бенюк, В.В. Курочка, К.І. Сусак. Фактори ризику аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Український журнал «Здоров'я жінки» №3(172).-2024. С. 12-17. doi: 10.15574/HW.2024.172.12
6. Курочка В.В., Сусак К.І., Брюхань С.О. Безпечний підхід в діагностиці аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Український науково-медичний журнал №3 (148). Науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2024 року», м. Київ 17 вересня 2024 року. - С. 32-33
7. Сусак К.І., Курочка В.В., Бенюк В.О., Диндар О.А., Олюніна Н.С., Комар В.М. Клініко-анамнестичні аспекти аденоміозу. Репродуктивне здоров'я

жінки. №5 (84). 2025. С. 99-104. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337958>

8. Курочка В.В., Сусак К.І. Безпечна діагностика гормонального гомеостазу у жінок з аденоміозом. Український науково-медичний журнал №3 (156). Науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2025 року», м. Київ 17 вересня 2025 року. - С. 45-46.

<https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/561/500>

9. Сусак К.І., Курочка В.В. Комплексне лікування аденоміозу у жінок репродуктивного віку . Медична наука України. Том 21. №4. 2025. – С. 13-22.
DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2025.02>

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ І. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВНУТРІШНЬОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
1.1 Етіологія та патогенез аденоміозу.....	26
1.2 Сучасні погляди на лікування аденоміозу.....	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	56
2.1 Методологія та дизайн дослідження.....	56
2.2 Загальні та спеціальні методи дослідження жінок.....	60
2.3 Оцінка якості життя пацієнток.....	66
2.4 Статистична обробка результатів досліджень.....	68
РОЗДІЛ 3. ПРОСПЕКТИВНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ.....	70
3.1 Клініко-статистична характеристика обстежених жінок.....	70
3.2 Гінекологічне дослідження та визначення біоцинозу статевих шляхів у жінок з аденоміозом.....	85
РОЗДІЛ 4. СТАН ГОМЕОСТАЗУ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ....	90
4.1 Визначення об'єму менструальної крововтрати.....	90
4.2 Рівень анемізації та гемостазу у жінок з аденоміозом.....	90
4.3 Особливості обміну речовини хворих з аденоміозом.....	94
4.4 Особливості гормонального гомеостазу у жінок з аденоміозом.....	95
4.5 Роль онкомаркерів у діагностиці аденоміозу.....	99
4.6 Стан цитотоксичної активності у жінок репродуктивного віку з аденоміозом.....	100
РОЗДІЛ 5. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ	

У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З АДЕНОМІОЗОМ.....	102
5.1 Ультразвукова характеристика аденоміозу	102
5.2 Результати гістероскопії та патоморфологічні особливості біоптатів при аденоміозі.....	105
РОЗДІЛ 6. ОБГРУНТУВАННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ	
АДЕНОМІОЗУ	108
6.1 Оцінка стану гомеостазу в залежності від методу терапії.....	108
6.2 Вплив гормонотерапії на показники гемостазіограми, ліпідограми, рівні гормонів, онкомаркерів та імунну систему жінок з аденоміозом.....	115
6.3 Оцінка функціональних методів діагностики в залежності від методу корекції патологічного стану.....	124
6.4 Оцінка якості життя обстежених хворих.....	127
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	
ДОСЛІДЖЕННЯ.....	131
ВИСНОВКИ.....	143
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	145
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	146
ДОДАТКИ.....	185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

А	– аденоміоз
А-ГнРГ	– агоністи гонадотропін-рилізінг гормонів
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
АР	– андрогенні рецептори
БІ	– больовий індекс
ГГЯС	– гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова система
ГЕ	– генітальний ендометріоз
ГРЗ	– гострі респіраторні захворювання
Е2	– естрадіол
ІІ	– інтерлейкін
ІМТ	– індекс маси тіла
ККС	– калікреїн-кінінова система
КА	– коефіцієнт атерогенності
кД	– кілодальтон
КНП	– комунальне некомерційне підприємство
КМКЛ №5	– Київська міська клінічна лікарня №5
ЛГ (LH)	– лютеїнізуючий гормон (Luteinizing hormone)
ЛНГ-ВМС	– левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова система
М-КСФ	– макрофагально-колонієстимулюючий фактор
МО (IU)	– міжнародна одиниця (International Unit)
МХБ-1	– моноцитарно-хемотаксичний білок-1
НМУ	– Національний медичний університет
ПГ	– простогландини
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПЧ	– протромбіновий час
ПР	– прогестеронові рецептори
РЕА	– раково-ембріональний антиген

ССС	– серцево-судинна система
ТГ	– тригліцериди
ТТГ	– тиреотропний гормон
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФКТ	– "фетальні" клітини та тканини
ФНПа	– фактору некрозу пухлин α
ФСГ (FSH)	– фолікулостимулюючий гормон (Follicle-Stimulating hormone)
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
ЧШО	– числова шкала оцінки
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
СА 125	– Cancer Antigen 125 глікопротеїн, онкомаркер раку яєчників
СА-19-9	– Cancer Antigen 19-9 глікопротеїн шлунково-кишкового тракту
Нб	– гемоглобін
HLA-DR	– Human Leukocyte Antigen, людський лейкоцитарний антиген
К-562	– лейкемічна лінія клітин людини
NK-клітини	– натуральні кілери
PBAC	– Pictorial Blood Assessment Chart, ілюстрована піктограма
RANTES	– Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted, регуляція активації експресії та секреції нормальних Т-клітин
SF36	– Short Form-36, опитувальник для оцінки якості життя

ВСТУП

Актуальність теми. Ендометріоз є актуальною проблемою гінекології, займаючи третє місце в структурі гінекологічних захворювань та зустрічається переважно у жінок репродуктивного віку з частотою 15-20% [60, 65, 95]. Розповсюдженою локалізацією є ендометріоз матки (аденоміоз), що складає до 80% в структурі генітального ендометріозу [3, 60, 268].

Протягом багатьох років ендометріозу відводиться важлива роль як медико-соціальному фактору через множинність його клінічних форм, тяжкості перебігу, багатосистемність уражень, що призводять до порушення менструальної, репродуктивної функції, зниження працездатності, інвалідизації та стресу [8, 21, 71, 200].

Слід зазначити, що найскладнішим є відсутність чітких уявлень про механізми розвитку ендометріїдних гетеротопій, і відсутність конкретної етіопатогенетичної концепції розвитку ендометріозу матки. Аденоміоз продовжує залишатися проблемою, вирішення якої потребує пошуку нових теоретичних та практичних підходів [83, 264]. За даними літератури суперечливі дані щодо багатофакторності патогенезу, клінічних проявів та поліморфізму морфологічних та функціональних змін, що відбуваються в органах та тканинах, уражених ендометріозом [44, 70].

Існує значна кількість методів лікування аденоміозу, проте не немає єдиного алгоритму, що визначає стратегію та тактику ведення жінок з даною патологією. Ефективність лікування аденоміозу залишається відносно невисокою та складає 20-40%. У багатьох випадках після нетривалого лікувального ефекту спостерігаються рецидиви захворювання, які вказують на наявність невідомого постійно діючого фактора, що сприяє персистентному розвитку гетеротопії [53, 54].

Наукові погляди останніх років підтримують імунологічну теорію розвитку аденоміозу, наразі немає розуміння імунопатогенетичних механізмів розвитку захворювання, аспектів регуляції імунологічної відповіді при аденоміозі та підходів до лікування з урахуванням його імунопатогенезу [7,

67, 83, 113]. Усе вищевикладене диктує необхідність проведення наукових досліджень з метою покращення ефективності діагностики та патогенетично обґрунтованого лікування хворих на аденоміоз.

Зв'язок роботи з науковими програмами.

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри факультетського акушерства і гінекології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця „Обґрунтування ролі сучасних лікувально-діагностичних технологій в забезпеченні якості життя жінок репродуктивного та перименопаузального віку” номер державної реєстрації 0124U001136.

Мета дослідження.

Підвищити ефективність консервативної терапії аденоміозу у жінок репродуктивного віку шляхом впровадження комплексної патогенетично обґрунтованої терапії.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клініко-анамнестичні особливості пацієнток з аденоміозом та визначити предиктори даної хвороби у жінок репродуктивного віку.
2. Визначити інтенсивність болю, об'єм менструальної крововтрати та показники гомеостазу у жінок з аденоміозом.
3. Встановити роль ендокринних та обмінних порушень в генезі аденоміозу.
4. Визначити особливості імунних реакцій у хворих на аденоміоз (цитотоксичний індекс натуральних кілерів) та оцінити його значення в розвитку захворювання.
5. Розробити та впровадити алгоритм діагностики ендометріозу матки.
6. Розробити і обґрунтувати схему комплексного лікування жінок, хворих на аденоміоз, та провести оцінку його ефективності.
7. Оцінити якість життя жінок з даною патологією на тлі проведеної рекомендованої терапії.

Об'єкт дослідження: аденоміоз у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження: інтенсивність болю, об'єм крововтрати, рівень гемоглобіну, сироваткового заліза, феритину, рівень гормонів крові, цитотоксичний індекс, показники онкомаркерів, об'єм матки та структура міометрія, М-ехо, гістероскопічні та гістологічні показники у жінок репродуктивного віку.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імунологічні, ехографічні, ендоскопічні, морфологічні, статистичні, анкетування за допомогою опитувальника SF-36 з метою визначення фізичного та психічного здоров'я жінок.

Наукова новизна одержаних результатів.

Розширені знання щодо клініко-анамнестичних особливостей у хворих на аденоміоз, визначені фактори ризику розвитку аденоміозу у жінок репродуктивного віку.

Отримано наукові дані про особливості імунітету при аденоміозі. Встановили нові ланки патогенезу в розвитку ендометріозу матки за рахунок дисфункції імунної системи, що визначалось в показниках зниження цитотоксичного індексу NK-клітин.

На підставі розширення уявлень про патогенез формування аденоміозу розроблено сучасне комплексне лікування, визначено ефективність запропонованого методу та проведено оцінку його впливу на показники онкомаркерів, імунного статусу, стероїдних гормонів, гематологічні, ехографічні, ендоскопічні та морфологічні показники в динаміці спостереження.

Вперше проведена диференційована оцінка ефективності рекомендованої комплексної терапії аденоміозу шляхом аналізу якості життя жінок репродуктивного віку.

Практичне значення одержаних результатів.

Визначено клініко-анамнестичні особливості пацієнток з аденоміозом та встановлено предиктори даної патології у жінок репродуктивного віку.

Отримані в роботі результати дозволяють розкрити нові механізми участі факторів імунної системи у патогенезі аденоміозу, обґрунтувати нові способи діагностики захворювання та оптимізувати тактику його лікування.

Алгоритм діагностики аденоміозу з метою визначення тактики ведення жінок включає інфекційний, гормональний, онкологічний та імунологічний скринінг, трансвагінальне ультразвукове сканування, гістероскопію з біопсією ендометрія та гістологічне дослідження біоптатів.

Розроблена та впроваджена в клінічну практику комплексна терапія (агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону, імуномодулятор, вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою, ректальні супозиторії з стрептокіназою та стрептодорназою) для жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Обґрунтовано доцільність та доведено ефективність застосування імунокоригуючих препаратів у комплексному лікуванні хворих на аденоміоз.

На підставі вивчення якості життя жінок з аденоміозом на 12 місяці спостереження, доведено ефективність запропонованої комтлексної терапії про що свідчать високі показники фізичного та психічного компонентів здоров'я.

Впровадження результатів дослідження

Результати дослідження впроваджено в клінічну практику відділення гінекології та ендоскопічної хірургії Центру материнства і дитинства Комунального некомерційного підприємства “Київська міська клінічна лікарня №5” (КНП «КМКЛ №5») та гінекологічного відділення з денним стаціонаром та ліжками дитячої гінекології КНП «Перинатальний центр м. Києва». Теоретичні положення та практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі кафедр акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця при читанні лекцій і проведенні практичних занять для студентів, інтернів, клінічних ординаторів.

Особистий внесок автора. Дисертанткою самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми. Самостійно

розроблено програму та методологію дослідження. Авторкою самостійно або за її особистої участі проведено всі клінічні спостереження та лабораторно-інструментальні обстеження тематичних хворих, запропоновано сучасні методи лікування хворих на аденоміоз, оцінено ефективність проведених лікувальних заходів.

Дисертанткою проведено інтерпретацію клініко-лабораторних даних, узагальнено та проаналізовано отримані результати, на підставі яких сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Здобувачкою самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи, зроблена систематизація, інтерпретація отриманих результатів, аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформовано висновки та практичні рекомендації.

Дисертанткою забезпечено впровадження комплексної терапії аденоміозу в клінічну практику Центру материнства і дитинства КНП “КМКЛ №5” та КНП «Перинатальний центр м. Києва». Дисертантом за матеріалами дисертаційної роботи підготовлено виступи на конгресах та конференціях, опубліковано наукові статті, тези, самостійно оформлена дисертаційна робота.

Роботу виконано на клінічній базі кафедри факультетського акушерства і гінекології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Центру материнства і дитинства КНП “Київська міська клінічна лікарня №5”.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи представлені та обговорені на наукових пленумах і конференціях: науково-практичній конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів, Київ (2023, 2024, 2025); 5th International Medical Students Conference in Poltava of Poltava State Medical University, Полтава (2024); конференції «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології», Київ (2024, 2025); Міжнародному конгресі «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині», Київ (2024, 2025); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здоров’я жінки. Сучасні перинатальні стратегії»,

Чернівці (2025).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 192 сторінках друкованого тексту та складається 7 розділів: анотація, вступ, огляд літератури, розділ матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендації, списку використаних літературних джерел, додатків. Роботу ілюстровано 16 таблицями та 31 рисунком. Список літератури містить 268 літературних джерела, які займають 37 сторінок.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 3 статті у журналах, які індексуються в Scopus, 2 статті, у журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 4 тези в матеріалах конференцій.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВНУТРІШНЬОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

1.1. Етіологія та патогенез аденоміозу

Під ендометріозом розуміють ендометріоподібні розростання поза звичайної локалізації ендометрію [268]. У морфоструктурі ендометріїдних гетеротопій розрізняють епітеліальні та стромальні компоненти [13, 47, 61, 70].

Деякі дослідники визначають ендометріоз як "ектопічне розташування ендометрію" [76, 224]. Ендометріоз незалежно від локалізації є не місцевим, а загальним захворюванням – «ендометріїдною хворобою». Основну частину (92-94%) всіх локалізацій ендометріозу складає генітальний ендометріоз.

До внутрішнього ендометріозу відносять захворювання, що характеризується прогресивним інвазивним ростом залоз ендометрію і строми в товщу м'язової оболонки матки, її перешийка та інтерстиціального відділу маткових труб [142, 217, 264]. Частота внутрішньоматкового ураження досягає 70-90% серед усіх випадків захворювання та позначається терміном «аденоміоз» [30, 104]. Патологічний процес розвивається переважно у репродуктивному (40,1%) [197] та перименопаузальному (32%) віці і рідше – в менопаузі (15%); не у всіх випадках виявляється стабільна чи регресуюча форма [31, 46, 82, 123].

Протягом усієї історії вивчення ендометріозу висувалися численні теорії його походження. Однією з перших стала ембріональна теорія, згідно якої передбачається дисембріопластичне походження ендометріозу з залишків мюллерівських проток і мезонефроса. На користь даної теорії автори наводять дані про розвиток ендометріозу у дівчаток 11-12 років, у перші роки після початку менструацій, у яких дана патологія поєднувалася з вродженими аномаліями розвитку статевої системи, сечовидільної системи та шлунково-кишкового тракту [52, 91, 149, 162, 238, 244].

Викликає зацікавленість метапластична концепція походження ендометріоза. Відповідно до неї, ендометріоз розвивається в результаті метаплазії ембріональної очеревини або ціломічного епітелію. Подібній трансформації сприяє контакт мезотелію очеревини з елементами ендометрію, що потрапляють у порожнину малого таза шляхом ретроградного занесення. Прихильники зазначеної теорії допускають також можливість перетворення на ендометріюподібну тканину ендотелію лімфатичних судин, мезотелію плеври, епітелію каналців нирок та інших тканин. Трансформація можлива під впливом гормональних порушень, запалення, механічної травми.

В даний час найбільшого визнання отримала гіпотеза походження ендометріозу в результаті імплантації елементів ендометрію в порожнині малого таза. В експерименті *in vivo* та *in vitro* показано, що частинки ендометрію, відторгнуті через ті чи інші причини, зберігають життєздатність і здатні автономно розвиватися. Експериментально отримані моделі ендометріозу при штучному перенесенні частинок ендометрію в порожнину малого таза [89, 97, 235]. У культурі тканини показано здатність розростання ендометріюїдних клітин [59, 245].

Встановлено, що транслокація частинок ендометрію в порожнину малого таза може відбуватися в результаті "ретроградних менструацій", акушерських та гінекологічних хірургічних маніпуляцій, пов'язаних із розкриттям порожнини матки та хірургічною травмою ендометрію. Хірургічне занесення елементів ендометрію вважається основним шляхом розвитку ендометріозу в пременопаузі [237, 248].

Значний інтерес представляє можливість дисемінації ендометріозу по кровоносних та лімфатичних шляхах. Гематогенний шлях "метастазування" призводить до розвитку ендометріозу в легенях, шкірі, м'язах [95, 97]. Дисемінація ендометріозу лімфатичними шляхами є причиною розвитку процесу в ретроперитонеальних лімфовузлах [137].

Прихильники гормональної теорії розвитку ендометріозу пов'язують його з порушеннями регуляції в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-органі-мішені. Враховуючи, що процеси проліферації та секреторної трансформації ендометрію регулюються стероїдними гормонами, на думку дослідників, порушення секреції гонадотропних гормонів та стероїдогенезу в яєчниках (хаотичні пікові викиди фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ), зменшення базального рівня прогестерону, гіперестрогенії створюють необхідні умови для розвитку ендометріїдних імплантів та підтримки їх активного стану [11, 191, 240].

Деякі автори дослідили, що трансплантація ендометрію інтактним тваринам не призводить до розвитку ендометріозу, а зі збільшенням рівня естрогенів трансплантат добре приживається [27, 85]. За даними літератури, при всіх локалізаціях ендометріозу у більшості хворих виявляється порушення виділення ЛГ і ФСГ, причому значно частіше у вигляді підвищення секреції, ніж її зниження, і більшою мірою ФСГ, ніж ЛГ [106].

Цікавим є той факт, що вивчення естрогенових та прогестеронових рецепторів у вогнищах ендометріозу виявило в більшості випадків їх низький вміст у порівнянні з ендометрієм [214, 228].

Все вищевикладене може свідчити про те, що у хворих на аденоміоз порушення механізмів гормональної регуляції ендометрію та ендометріїдних утворень супроводжується порушенням акцепції гормональних сигналів.

На підставі проведених досліджень деякі автори встановили, що концентрація естрадіолу і прогестерону в плазмі хворих на ендометріоз відповідає фізіології менструального циклу [11,35, 202].

За даними літератури, щодо патогенезу аденоміозу відзначають підвищення синтезу простагландинів (ПГ) у ендометріїдних вогнищах. Ймовірно, простагландини беруть безпосередню участь у "долі" імплантованих життєздатних фрагментів ендометрію, що проникли в черевну порожнину шляхом ретроградного закидання менструальної крові.

Підвищення концентрації ПГ в організмі жінки в сукупності з іншими факторами забезпечують умови для прогресування та інфільтрації гетеротопій. Крім того, ПГ відповідають за основні клінічні симптоми аденоміозу – біль, дисменорею, безплідність. [206]

При вивченні рецепторної системи ендометрію встановлено, що кількість цитоплазматичних і ядерних естрогенових рецепторів в ендометрії хворих на аденоміоз значно менше, ніж у нормі [8, 12, 56, 214].

Деякі дослідники виявили значно менший вміст естрогенових та прогестеронових рецепторів у вогнищах аденоміозу, ніж у тканині ендометрію [59, 170].

Суперечливість наявних даних не дозволяє скласти остаточну думку про закономірності, характер та ступінь порушень у гіпофізарно-яєчниковій системі хворих на аденоміоз. Разом з тим, наявні дані ясно свідчать про те, що зміни в ендокринному статусі жінок не є єдиною і абсолютною передумовою виникнення та розвитку аденоміозу.

В даний час сучасний рівень імунології дозволяє підійти до пояснення етіопатогенезу аденоміозу нових чітко аргументованих позицій. Імунний гомеостаз дає можливість сьогодні найбільше пояснити основні патофізіологічні процеси, що відбуваються в організмі при аденоміозі.[83]

Одна з перших наукових гіпотез про імунний механізм розвитку ендометріозу висловлена М. Jonesco, G. Popesco в 1975 році. Автори допускають можливість розвитку ендометріозу лише в умовах зміни місцевого імунітету, так як при незміненому імунному гомеостазі блукаючі елементи ендометрію повинні лізуватися.

Сучасні дослідження свідчать про безпосередню участь імунних механізмів в розвитку та перебігу аденоміозу [67, 73, 148]. При цьому слід зауважити, що конкретної концепції про характер та закономірності імунних перебудов в організмі при аденоміозі не вироблено.

При вивченні загальної імунореактивності хворих на аденоміоз отримані надзвичайно суперечливі дані, але разом з тим більшість дослідників відзначають суттєві порушення в загальному імунному статусі. На підставі виконаних досліджень автори доводять, що аденоміоз розвивається на тлі порушеного імунного гомеостазу (наявність Т-клітинного імунодефіциту, пригнічення функції Т-супресорів, активації Т-лімфоцитів при одночасної активації В-лімфоцитів), а ступінь Т-клітинного імунодефіциту корелює з тяжкістю та поширеністю патологічного процесу.

При вивченні клітинного імунітету у хворих на аденоміоз більшість дослідників відзначає зниження вмісту Т-лімфоцитів та порушення їх субпопуляційного складу. Деякі автори вказують на зниження вмісту в периферичній крові хворих на аденоміоз Т-загальних лімфоцитів. За даними інших досліджень, зниження загальної кількості Т-лімфоцитів спостерігається у хворих на ендометріоз при всіх локалізаціях патологічного процесу [121, 135, 156].

В літературних дослідженнях відзначено зниження вмісту Т-загальних лімфоцитів у хворих на аденоміоз тільки при III і IV ступеня поширення захворювання і не виявляє достовірних відмінностей при аденоміозі з I і II ступенем поширення захворювання і здоровими жінками [93, 154].

У той же час у багатьох дослідженнях [137, 213, 230] у периферичній крові хворих на аденоміоз не виявлено достовірних відмінностей у вмісті Т-загальних лімфоцитів та відсотковому співвідношенні їх субпопуляції - Т-хелперів і Т-супресорів. За даними літературних досліджень, що вміст у крові основних популяцій імунокомпетентних клітин (Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, та натуральних кілерів (НК-клітин) не залежить від тяжкості захворювання [167].

При вивченні кількісного вмісту в периферичній крові Т-активних лімфоцитів відзначається підвищення їх процентного вмісту незалежно від локалізації ендометріозу і вказує на прямий кореляційний зв'язок з тяжкістю

клінічного перебігу хвороби. При вираженому больовому синдромі виявляється значне підвищення клітин з маркерами природних кілерів CD7 і CD1c та лімфоцитів, що несуть на мембрані активаційні антигени CD38 та HLA-DR (людський лейкоцитарний антиген DR) [156, 225].

При вивченні функціональної активності Т-лімфоцитів крові у хворих на аденоміоз виявлено знижену порівняно з нормою здатність відповідати бласттрансформацією на стимуляцію Т-клітинними мітогенами [156, 230]. У той же час є дані, що свідчать про відсутність достовірних відмінностей у рівні бласттрансформації на фітогемаглютинін та стрептокіназу – стрептодорназу лімфоцитів, отриманих від хворих на аденоміоз та здорових жінок [38, 252, 268].

При вивченні рівня реакції бластної трансформації лімфоцитів на екстракт ендометріюїдної тканини виявлено у 6 і більше разів підвищену відповідь клітин у хворих на аденоміоз, ніж у здорових жінок, що, на думку авторів, свідчить про розвиток аутоімунних реакцій до тканини ендометріюїдних гетеротопій. При цьому автори не відзначали будь-яких відмінностей в інтенсивності реакції лімфоцитів хворих та здорових жінок на екстракт здорового ендометрію [213, 247].

У хворих на ендометріоз значно знижено як відсотковий, так і абсолютний вміст у периферичній крові природних кілерів у порівнянні зі здоровими жінками.

За даними літератури, зниження цитотоксичності НК-лімфоцитів щодо ендометріюїдних клітин та зниження літичного потенціалу прямо корелює з тяжкістю захворювання. При вивченні причин зниження цитотоксичної активності НК-клітин показано, що в сироватці та перитонеальній рідині хворих на аденоміоз містяться фактори, що пригнічують функціональну активність НК-клітин, причому їх супресуючі властивості зростають зі ступенем поширення захворювання. На підставі проведених досліджень автор робить висновок, що зниження цитотоксичної активності НК-клітин пов'язано

як з супресуючим впливом сироватки, так і з внутрішнім порушенням функціональних властивостей самих НК-клітин [157, 233]. Отже, у хворих на аденоміоз є генетично детермінований первинний дефект активності НК-клітин, що сприяє імплантації ендометріюїдних гетеротопій. Про первинний дефект функціональної активності НК-клітин робить висновки дослідник [137, 161, 167], який виявив зниження цитотоксичної здатності лімфоцитів не тільки щодо аутологічних ендометріюїдних клітин, а й щодо клітинної лінії K-562 (лейкемічна лінія клітин людини) [210, 246].

При вивченні функціональної активності НК-клітин інші автори виявили, що зниження у хворих на аденоміоз порівняно з нормою цитотоксичної дії лімфоцитів щодо аутологічних ендометріальних клітин поєднується з нормальною їх цитотоксичною активністю щодо тест культури-клітин K-562. На думку авторів, отримані результати свідчать про те, що зниження загальної функціональної активності НК-клітин у хворих на аденоміоз не відбувається, а феномен по відношенню до ендометріюїдних клітин пов'язаний зі зміною поверхневих властивостей клітин-мішеней і макромолекул відповідальних за клітинну взаємодію [230].

Неоднозначні результати отримані і при вивченні характеру змін у В-ланці імунітету у хворих на аденоміоз. Більшість дослідників відзначає підвищення вмісту периферичної крові В-лімфоцитів [10, 213].

При вивченні бласттрансформації В-лімфоцитів під впливом специфічного мітогену виявлено збільшення інтенсивності даної реакції у хворих на аденоміоз, порівняно з контрольною групою жінок [117].

За даними авторів [167], у сироватці крові хворих на аденоміоз часто виявляються підвищені концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). У 88,6% хворих на аденоміоз виявила в сироватці крові ЦІК, які в 78,1% випадків гальмували вплив на міграцію лейкоцитів здорових жінок, а в 18,8% випадків стимулювали даний процес. З пригніченням міграційної

спроможності лейкоцитів автор пов'язує один із можливих механізмів пригнічення імунореактивності організму при аденоміозі [97].

Багатьма дослідниками у хворих на аденоміоз виявлені аутоантитіла до тканини ендометрію і гетеротопій, а також сенсibilізовані до цих тканин лімфоцити [49, 87, 89].

У жінок з аденоміозом аутоантитіла до ендометріюїдного антигену виявляються у 63,8% хворих I ступеня поширення, у 67,8% хворих II ступеня, у 76,9% хворих III ступеня та 89, 5% хворих на IV ступеня поширення захворювання. На думку автора, наявність аутоантитіл не у всіх хворих вказує на вторинний характер їхньої появи. При цьому встановлено, що антиендометріальні аутоантитіла мають низьку активність і їх роль у розвитку аденоміозу малоістотна [255].

Іноземні дослідники показали, що при аденоміозі генеруються аутоантитіла до структур ендометрію з молекулярною вагою 26, 34 і 42 кД (кілодальтон), а у здорових жінок спостерігаються аутоантитіла до антигенів ендометрію з молекулярною масою 19, 31, 38 і 42 кД. Крім зазначених аутоантитіл у хворих на аденоміоз у сироватці крові виявлені аутоантитіла і сенсibilізовані лімфоцити до судинного антигену [168, 229], аутоантитіла до фосфоліпідів, гістонів і нуклеотидів [63, 137] .

Виявлені у ряду хворих з аденоміозом підвищені значення аутоантитіл до ендометріальної тканини не завжди корелюють з тяжкістю захворювання. Отримані дані дозволили зробити висновок про відсутність суттєвої ролі аутоімунних механізмів у патогенезі аденоміозу та відкидають точку зору, що розглядає ендометріоз як аутоімунне захворювання [143, 234].

При вивченні неспецифічних факторів захисту організму в сироватці хворих на аденоміоз виявлено суттєве зростання концентрації C3+ та C4+ компонентів комплементу [213]. При аналізі інтерферонового статусу хворих відмічено достовірне зниження здатності лімфоїдних клітин до секреції α , β та

γ – інтерферонів. Найбільше пригнічення інтерфероноутворюючої здатності клітин спостерігається при IV ступені поширення захворювання [9].

При дослідженні клітин у НСТ-тесті (нітро-синій тетразолій) у хворих на аденоміоз виявлена висока киснезалежна метаболічна активність нейтрофілів, яка супроводжується в 50% випадків низьким їх функціональним резервом, а в 25% випадків їхньої повною відсутністю [107, 199]. При цьому відзначається зворотна кореляційна залежність між активністю метаболізму клітин крові та ступенем поширеності патологічного процесу [192]. Навпаки, інша дослідниця у тесті у 80,9% хворих на аденоміоз виявила низьку метаболічну активність нейтрофілів крові та зниження їх функціонального резерву [7, 207].

У крові хворих на аденоміоз виявлено підвищений вміст рекомбінантних білків [136, 192]. Останні, маючи супероксиддисмутазну активність, знижують вміст активного кисню в біологічних рідинах та тканинах і пригнічують фагоцитарну активність макрофагів.

При дослідженні моноцитів периферичної крові при аденоміозі виявлено підвищену їх активність щодо продукції інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та здатність стимуляції росту ендометріальних клітин *in vitro*. Моноцити фертильних жінок, навпаки, мали супресуючий вплив на проліферацію цих клітин [20].

Розвиток аденоміозу супроводжується збільшенням об'єму перитонеальної рідини, підвищенням концентрації в ній лейкоцитів, макрофагів, Т-лімфоцитів, НК-клітин [19, 143, 148].

Вивчення клітинного складу перитонеальної рідини у нормі свідчить, що вона містить велику кількість імуннокомпетентних клітин, основна маса яких представлена макрофагами. У нормі їх абсолютна кількість становить 5-7 мільйонів, а концентрація коливається в межах 0,5-1,0 млн/мл. Лімфоцити становлять 10-20% загальної кількості клітин. Співвідношення макрофаги/лімфоцити становить 4:1 [34]. Ряд авторів при розвитку аденоміозу

відзначає пряму залежність між тяжкістю перебігу захворювання та ступенем вираженості клітинної реакції у перитонеальній рідині [65, 127]. Дослідники показали, що абсолютна кількість клітин у перитонеальній рідині хворих на аденоміоз може досягати 18-20 мільйонів. Збільшення абсолютної кількості макрофагів перитонеальної рідини при ендометріозі пов'язує зі збільшенням об'єму перитонеальної рідини, вважаючи, що концентрація макрофагів при цьому істотно не змінюється. [80, 215]. Слід зазначити, що інші дослідники не знайшли істотних відмінностей у кількості перитонеальної рідини та концентрації в ній макрофагів у хворих на аденоміоз та здорових фертильних жінок [38]. Ряд дослідників зовсім не відзначають відмінностей у кількості перитонеальної рідини у хворих на ендометріоз і здорові жінки як у фолікулярну, так і лютеїнову фази циклу [41, 55, 58]. Збільшення концентрації Т-лімфоцитів у перитонеальній рідині хворих на аденоміоз, пов'язують із збільшенням вмісту Т-хелперів [27], при цьому автори відповідно відзначають як зростання індексу Т-хелпери/Т-цитотоксичні/супресорні клітини, так і його зниження. Збільшення вмісту Т-хелперів у перитонеальній рідині, на думку дослідників, які виявили цю закономірність, свідчать про активність місцевого імунітету [40]. В інших дослідженнях [99] у ПР хворих на аденоміоз виявили збільшення відсотка активованих Т-лімфоцитів і моноцитів. При дослідженні інших популяцій лімфоцитів виявлено, що вміст НК-клітин у перитонеальній рідині при III та IV ступені поширення аденоміозу може підвищуватися до 14-16%, а В-лімфоцитів до 15% від загальної кількості клітин при нормі 0,1-1,0% [131].

За даними літератури, інші дослідники, навпаки, відзначають відсутність у перитонеальній рідині хворих на аденоміозом НК-клітин та В-лімфоцитів [239].

За даними літератури, при аденоміозі в перитонеальній рідині присутній антиендометріальні аутоантитіла. Рівень їхнього вмісту залежить від тяжкості захворювання. Серед неспецифічних факторів у перитонеальній рідині хворих

на аденоміоз визначається підвищення лізоциму, кислої фосфатази і нейтральних протеаз, фактора стимулюючого зростання макрофагально-моноцитарних колоній [213]. Вивчення функціонально активних клітин перитонеальної рідини показало, що цитотоксична активність НК-лімфоцитів при аденоміозі у 2 та більше разів знижена порівняно з фертильними жінками. Авторами помічено залежність зниження активності НК-клітин від ступеня поширення аденоміозу [240].

Викликають певний інтерес дані про активацію макрофагів. Функціональна активність макрофагів у хворих на аденоміоз у порівнянні з фертильними жінками посилена. Найбільшу активність макрофаги виявляють у пацієнток з I та II ступенем поширення захворювання [236, 239]. За допомогою цитометричного методу вивчення макрофагів встановлено збільшення вмісту у перитонеальній рідині великих клітин, що містять підвищену кількість білка, ферментів, лізосомних гранул [167]. Перитонеальні макрофаги хворих на аденоміоз мають підвищену здатність фагоцитувати еритроцити барана, продукувати активні форми кисню, генерувати у відповідь на стимуляцію форбол-мірістат-ацетатом, супероксиданіони, основні продукти вільнорадикального окиснення [212, 261], секретувати ендометріюїдних гетеротопій; фактори, що підвищують клітинну адгезію [53, 110]. При вивченні цитокінпродукуючої здатності макрофагів хворих на аденоміоз у нестимульованій та ліпополісахариди-стимульованій (ЛПС-стимульованій) культурі клітин виявлено їх підвищену активність у продукції ІЛ-1, фактору некрозу пухлин α (ФНП α), ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 порівняно з макрофагами фертильних жінок [102, 211, 241]. Виявлена підвищена секреторна активність клітин відзначається, головним чином, при I та II ступенів поширення захворювання [258, 268].

При аденоміозі відмічено й збільшену кількість деяких цитокінів. Спостережувані зміни у вмісті цитокінів пов'язують з активізацією макрофагів. На думку вчених, цитокіни накопичуються в ході локальної

активізації макрофагів, замикають ланцюг зворотного зв'язку, який забезпечує залучення в процес нових мас клітин, їх інкорпорацію в тканині гетеротопій, проліферацію їх елементів, наростання запальних змін, що в результаті надає процесу характер [53].

При дослідженні перитонеальної рідини хворих на ендометріоз виявлено підвищений вміст у ній ІЛ-1 β , ФНП α , ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, фактора росту RANTES (англ. Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed, and Secreted укр. регуляція активації експресії та секреції нормальних Т-клітин) моноцитарно-хемотаксичного протеїну 1 (МХБ-1), макрофагально-колонієстимулюючого фактора (М-КСФ) [222]. На думку дослідників [224], простежується прямий кореляційний зв'язок між рівнем вмісту в перитонеальній рідині таких цитокінів, як ІЛ-1 β , ФНП α , RANTES та ступенем поширення захворювання. З іншими цитокінами такого взаємозв'язку немає. Слід зазначити, що дані про вміст ІЛ-1 у перитонеальній рідині хворих на аденоміоз надзвичайно суперечливі. За даними літератури [239], рівень вмісту ІЛ-1 в перитонеальній рідині не залежить від тяжкості захворювання. Дослідники [22] не виявили достовірної різниці у вмісті даного цитокіну у хворих на аденоміоз і у фертильних жінок.

Автори у своїй роботі показали, що ІЛ-1 β зазвичай визначається у підвищених значеннях у жінок з різною генітальною патологією. Встановлено підвищений вміст ІЛ-1 у хворих на аденоміоз I і II ступеня та звичайний рівень при III та IV ступеня захворювання [77].

За даними інших джерел [182], ІЛ-6 також виявляється в підвищених кількостях у перитонеальній рідині хворих на ендометріоз тільки при I і II ступені поширення процесу.

При вивченні біологічних властивостей перерахованих вище цитокінів встановлено, що RANTES і МХБ-1 мають виражену хемотаксичну активність, сприяють інкорпорації макрофагів в ендометріодні гетеротопії і надають на них активний вплив [34]. Крім того, доведено, що МХБ-1 сприяє зростанню

ендометріюїдних гетеротопій як через стимуляцію секреції макрофагами ростових факторів, так і через пряму стимуляцію проліферації ендометріюїдних клітин. При вивченні М-КСФ виявлено, що він активує проліферацію та диференціювання моноцитарно-макрофагальних клітин, бере участь у паракриновій та аутокриновій регуляції різних клітин і тканин, включаючи ендометріюїдні. Рецептори до М-КСФ експресуються у високій щільності на макрофагах жіночого статевого апарату. Ростові фактори, що містяться в перитонеальній рідині хворих на ендометріоз, стимулюють включення 3Н-тимідину в нормальні фібробласти [117] і активізують проліферацію ендометріальних стромальних клітин [153, 191]. ІЛ-1 є важливим фактором активізації Т-і В-лімфоцитів, сприяє розвитку місцевого запалення, стимулює зростання фібробластів, відкладення колагену в тканинах, сприяє формуванню фіброзу та спайок при ендометріозі [3, 174].

Встановлено, що ІЛ-6 стимулює розвиток кровоносних судин, бере участь у паракриновій регуляції росту пухлинних клітин, є прозапальним цитокіном. Він є важливим регулятором розвитку імунних реакцій [137, 139, 166, 201, 257]. Пухлинний некротичний фактор (ФНП) є запальним медіатором, має цитотоксичну дію на пухлинні клітини, стимулює в клітинах вироблення факторів росту, активізує проліферацію фібробластів. ІЛ-5 та ІЛ-8 відомі як цитокіни, які беруть пряму участь у розвитку гуморальних імунних реакцій. ІЛ-8 є важливим прозапальним медіатором, стимулює міграцію і накопичення В-лімфоцитів в осередках запалення [139, 145, 213, 249].

Існує думка, що саме з підвищеним вмістом окремих цитокінів у перитонеальній рідині та підвищеною активністю макрофагів секретувати ростові фактори пов'язують процеси імплантації та зростання ендометріюїдної тканини в черевній порожнині [89, 141, 226]. Однак це не дозволяє остаточно укласти, що спостережуваний цитокіновий спектр у ПР хворих є причиною, а не наслідком розвитку ендометріозу.

Клітинна інфільтрація вогнищ аденоміозу характеризується підвищеним вмістом у тканині гетеротопій порівняно з ендометрієм здорових фертильних жінок, макрофагів, Т-лімфоцитів, появою у стромі великих гранулярних лімфоцитів (CD 56⁺) [155, 180, 213]. За даними літератури [266], навколо осередків ендометріозу спостерігається виражена лейкоцитарна інфільтрація тканини. Навпаки, інші дослідники [137, 141] не виявили достовірної різниці в концентрації макрофагів, Т-і В-лімфоцитів в осередках аденоміозу та незміненому ендометрії. Тільки в стромі ектопічного ендометрію ними виявлено високу активність CD56⁺-клітин та великих гранулярних лімфоцитів.

При вивченні антигенного спектру ендометріїдної тканини вчені [225] виявили підвищену експресію HLA-DR на залізистих клітинах еутопічного та гетеротопічного ендометрію, що, на думку авторів, є сигналом до розвитку імунних реакцій. В осередках ендометріїдних гетеротопій [74, 182, 232] виявлено відкладення комплекменту та підвищений вміст ІЛ-1 β [213]. У роботі вчених [75] показано, що ізольовані стромальні клітини з ендометріїдних імплантантів секретують значно у великих концентраціях ІЛ-6, ніж клітини з незміненого ендометрію, а під впливом ІЛ-1 β продукція даного цитокіну підвищується значно більшою мірою в культурі клітин з ендометріїдної тканини, ніж у культурі клітин, отриманої з незміненого ендометрію.

У висновку слід зазначити, що існуючі дані про характер, силу і спрямованість місцевих імунних реакцій при аденоміозі різноманітні та суперечливі. Разом про те, критичний аналіз даних літератури дає підстави зробити наступні висновки [84].

Розвиток ендометріїдних гетеротопій супроводжується індукцією місцевих захисних клітинних реакцій. У місцевих імунних реакціях у гетеротопіях, що розвиваються, чільну роль грають моноцитарно-макрофагальні клітини, які першими реагують і залучаються в ендометріїдні процеси, є основними індукторами місцевого запалення і активаторами

лімфоїдних клітин [105, 249]. Активовані макрофаги продукують велику гаму хемотаксичних факторів, прозапальних цитокінів, ростових факторів, медіаторів імунних реакцій, які і визначають характер місцевих змін в навколишніх тканинах і самих гетеротопіях, забезпечують залучення в осередки гетеротопій лімфоцитів, відповідальні за підтримку запального процесу. Продуковані макрофагами цитокіни та ростові фактори порушують усталені механізми паракринової та аутокринової регуляції місцевого тканинного гомеостазу, стимулюють зростання ендометріоїдних гетеротопій, надають ендометріоїдному процесу неконтрольованого характеру. Місцеві клітинні та гуморальні імунні реакції, що розвиваються при аденоміозі, є недостатніми для запобігання та придушення гетеротопій. Все вищевикладене свідчить про те, що місцеві захисні реакції організму, ймовірно, відіграють визначальну роль в імплантації та розвитку ендометріоїдної тканини [171].

Таким чином, накопичений до теперішнього часу великий фактичний матеріал про стан імунореактивності хворих на аденоміоз через свою суперечливість не дозволяє сформулювати основні закономірності розвитку порушень в імунному гомеостазі, а також пояснити багато аспектів патофізіології процесу. Висунуті теорії походження та розвитку ендометріозу, що мають у своїй основі клінічні, експериментальні та теоретичні докази, не в змозі повністю пояснити розвиток аденоміозу [82, 234].

В даний час залишається невирішеним головне питання: чи є порушення в імунному гомеостазі причиною або наслідком аденоміозу. Остаточно не вивчено питання особливостей порушень в імунному гомеостазі жінок хворих на аденоміоз. Не простежено основних закономірностей розвитку порушень в імунному статусі хворих на внутрішній ендометріоз. Не встановлено роль локальних імунних реакцій у розвитку аденоміозу. Немає відповіді на питання, чому місцеві імунні реакції не ефективні у контролі за клітинною сталістю тканин малого тазу. У роботах не сформовано зв'язок характеру та ступеня

порушень в імунній системі з особливостями клінічного перебігу захворювання та його прогресуванням [189,196].

Надзвичайно важливим, на нашу думку, у розумінні патогенезу аденоміозу є визначення ролі імунної системи як джерела регуляторів пептидів. Відомо, що цитокіни, включаючи інтерлейкіни і різні фактори росту, що продукуються імунокомпетентними клітинами здатні істотно змінювати метаболізм навколишніх тканин і проліферативний потенціал гетеротопій, індукувати мікроциркуляторні розлади та дистрофічні процеси, а також модулювати характер і спрямованість розвитку гетеротопії.

Не менш суперечливі й аспекти, що стосуються розвитку аутоімунних реакцій у хворих з аденоміозом. Не виключено, що ендометріоз є аутоімунним захворюванням. Підсумовуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що імунні механізми мають безпосереднє відношення до етіопатогенезу ендометріозу. Однак чітка конкретика імуногенезу ендометріозу ще далека від повного розуміння і вимагає подальшого вивчення, що і є одним з основних завдань нашого дослідження.

1.2. Сучасні погляди на лікування аденоміозу

Лікування хворих на аденоміоз представляє і сьогодні складну та невирішену проблему. Принципово терапія спрямована на пригнічення клінічно активного аденоміозу гормональними препаратами або видалення його хірургічним шляхом, ліквідацію больового синдрому, рубцево-спайкового процесу в малому тазі, психоневрологічних реакцій, нормалізацію фертильності.

При виборі методу лікування враховується вік хворої, локалізація та поширеність ендометріюїдного процесу, преморбідний фон, вираженість клінічних проявів, тривалість перебігу хвороби та наявність супутніх захворювань. [200]

Хірургічний метод лікування ендометріозу протягом багатьох років був практично єдиним [4, 105, 112, 134]. Проте більшість авторів обґрунтовано підкреслюють, що при оперативному втручанні видаляються видимі чи доступні осередки, ліквідація яких пов'язані з високим ризиком травматичних ушкоджень [5, 105].

Сучасний підхід до лікування ендометріозу полягає в комбінації хірургічного методу, спрямованого на максимальне видалення ендометріюїдних вогнищ та гормонотерапії [1, 134].

Однак, при виборі методу терапії ендометріозу необхідно враховувати, що аденоміоз - захворювання не окремих органів і тканин, залучених у патологічний процес, а цілого організму, лікування якого вимагає комплексного впливу відповідно до основних етіопатогенетичних механізмів виникнення та розвитку ендометріюїдних імплантатів (пошкодження взаємозв'язків у системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, порушення імунного гомеостазу та периферичної гемодинаміки, підвищення секреції простагландинів, запалення в осередку ендометріозу та навколишніх тканинах) [116].

При підході до вибору обсягу втручання в останні роки абсолютна більшість авторів солідарні в тому, що навіть при поширених формах ендометріозу слід, по можливості, дотримуватися принципів консервативної хірургії і вдаватися до радикальних операцій тільки в тих випадках, коли вичерпані всі інші можливості [16, 17, 176].

Хірургічне видалення ендометріюїдних вогнищ здійснюється трьома основними способами: шляхом лапаротомії, лапароскопії, піхвовим доступом або їх комбінацією.

При III-IV ступені поширення ендометріюїдного процесу та "поєднаних" формах ендометріозу з тривалим, рецидивуючим перебігом захворювання з порушеннями функцій або ендометріюїдним ураженням сусідніх органів (кишківника, сечоводів, сечового міхура); поєднанні ендометріозу з іншими

гінекологічними захворюваннями, вимагають хірургічного лікування шляхом лапаротомії [18].

Проте в останні роки найбільш перспективним підходом при хірургічному лікуванні ендометріозу вважається лапароскопічний, який відрізняється від лапаротомії меншою травматичністю, низьким відсотком ускладнень, вкороченим терміном перебування хворих у стаціонарі, кращим косметичним ефектом, меншим об'ємом крововтрати [163, 164, 206, 254]. Лапароскопія дозволяє проводити деструкцію вогнищ ендометріозу, видалення кіст, розтин спайок та ін. [183, 183]. Її можливості значно зростають при застосуванні променевої аргонної коагуляції вогнищ ендометріозу, електрокоагуляції, які дозволяють досягти мінімального пошкодження нормальних тканин [61, 72]. Досвідчений ендоскопіст здійснює досить повну деструкцію вогнищ ендометріозу, проте мікроскопічні ендометріодні ураження очеревини можуть залишитися непоміченими і персистувати. У цілому клінічна ефективність ендоскопічних хірургічних втручань залишається невеликою, про це свідчить високий відсоток рецидивів захворювання з відновленням його клінічної симптоматики, зокрема больового синдрому [243, 251, 254].

Виходячи з вищевикладеного, можна стверджувати, що механічна деструкція осередків ендометріозу не усуває причин хвороби, а отже, не може гарантувати виникнення рецидивів.

Другим головним напрямом лікування ендометріозу є гормонотерапія, можливості якої інтенсивно досліджуються вже протягом тривалого часу. Існує точка зору, згідно з якою повне лікування ендометріозу можливе без хірургічного втручання шляхом лише гормонального впливу на патологічні імпланти [129]. Однак, як впливає з отриманих даних [219], терапевтичний ефект гормонального впливу поширюється лише на період терапії, після закінчення якої клінічні симптоми захворювання, як правило, відновлюються.

Як показали контрольні лапароскопічні дослідження, осередки перитонеального ендометріозу під впливом екзогенних гормонів не ліквідуються, а лише піддаються тимчасовій атрофії та видозмінюються [220, 221]. Даний постулат пояснюється з гістологічних позицій: стромальний компонент гетеротопій не схильний до циклічних змін [75, 132, 153, 191]. Основним принципом дії медикаментарної терапії ендометріозу із застосуванням будь-якого гормонального препарату є пригнічення гормональної функції яєчників та індукція гіпоестрогенового статусу [176].

При цьому вважається, що зниження рівня естрадіолу в периферичній крові нижче 40 пікограм/л говорить про адекватне пригнічення функції яєчників і ступінь та тривалість пригнічення гормоносекретуючої функції яєчників визначають ефективність гормональної терапії. Однак ці положення дискусійні [177].

На сьогоднішній день з усього різноманіття гормономодуючих препаратів, що застосовувалися для лікування аденоміозу, практичну цінність зберігають прогестагени, антигонадотропіни та аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону [120, 172, 214, 227, 231]. В даний час більшість "чистих" гестагенів та комбінованих естрогенів гестагенових препаратів вже не застосовується в силу малої ефективності та значних побічних ефектів.

Найбільш широке застосування для лікування хворих на ендометріоз знайшов аназол - синтетичний андроген та антигонадотропний гормон, вперше застосований науковцями у 1971 році [82, 87]. Література, що стосується застосування синтетичного андрогену при лікуванні ендометріозу, механізму його дії та побічних реакцій, дуже численна [94, 100, 159, 206], проте слід зазначити, що лікування зазначеним препаратом не ліквідувало хворобу, а лише пригнічувало її, не забезпечуючи запобігання її повторних проявів [53].

Анаболічні, андрогенні та ятрогенні побічні ефекти синтетичного андрогену, що спостерігаються досить часто (збільшення маси тіла,

підвищення апетиту, акне, себорея, зниження тембру голосу, гірсутизм, порушення діяльності шлунково-кишкового тракту, алергічні реакції, побічні явища, пов'язані з гіпоестрогенією), свідчать про те, що цей препарат не є оптимальним засобом лікування ендометріозу.

З групи так званих антигестагенів при лікуванні хворих на ендометріоз використовуються дві сполуки: міфепристон і гестринон [11, 59, 173]. Більш вивчений гестринон - змішаний гестаген та антипрогестаген, слабкий проандроген та анаболічний стероїд, слабкий антигонадотропін, слабкий інгібітор стероїдогенезу та функціональний антиестроген, що є похідним 19-норстероїда [85, 96, 98, 106]. Відповідно до механізму дії препарату на фоні лікування розвивається аменорея та настає псевдоменопауза [96].

За даними різних авторів [23, 25, 43, 56, 94], больовий синдром, обумовлений ендометріозом, у тому числі дисменорея і диспареунія, слабшає або зникає вже на другому місяці лікування у 55-60% хворих, а після 4 місяців лікування - у 75-100%. Однак, за існуючими даними [151], протягом 18 місяців після закінчення курсу лікування змішаним гестагеном та антипрогестагеном, проандрогеном та анаболічним стероїдом, антигонадотропіном, інгібітором стероїдогенезу та функціональним антиестрогеном болі відновлюються у 57% хворих. У випадках, коли лікуванню змішаним гестагеном та антипрогестагеном, проандрогеном та анаболічним стероїдом, антигонадотропіном, інгібітором стероїдогенезу та функціональним антиестрогеном передувало хірургічне видалення вогнищ, частота рецидивування захворювання протягом першого півріччя після закінчення курсу варіювала від 12 до 17% [53].

Частота настання вагітності протягом першого місяця після лікування склала 15%, проте кумулятивна частота вагітностей протягом 12 місяців після 24-тижневого курсу лікування змішаним гестагеном та антипрогестагеном, проандрогеном та анаболічним стероїдом, антигонадотропіном, інгібітором стероїдогенезу та функціональним антиестрогеном (оптимальна доза - 2,5 мг

2 рази на тиждень) була практично такою ж (25%), як і групі, отримувала плацебо (24%) [26, 28, 37].

При порівнянні ефективності змішаного гестагена, антипрогестагена, проандрогена, анаболічного стероїда, антигонадотропіна, інгібітора стероїдогенезу і функціонального антиестрогена та синтетичного андрогена і антигонадотропного гормону встановлено, що застосовані протягом 6 місяців змішаного гестагена, антипрогестагена, проандрогена, анаболічного стероїда, антигонадотропіна, інгібітора стероїдогенезу і функціонального антиестрогена (у дозі 5,0-7,5 мг на тиждень) та синтетичного андрогена і антигонадотропного гормона (у дозі 600 мг на день) забезпечують практично однакове зменшення інтенсивності больового синдрому та поширеності імплантатів [151, 223, 243, 251].

Аналоги гонадотропін-рилізінг-гормонів (аГнРГ) використовуються в лікуванні ендометріозу з початку 80-х років [231, 120, 187]. В даний час найбільш вивчені та застосовуються 6 препаратів: декапептиди – нафарелін, гозерелін, трипторелін та нонапептиди – бусерелін, лейпролерін, гісторелін [128, 170]. Розроблено лікарські форми для введення препаратів інтраназально (по кілька разів на день), а також підшкірно та внутрішньом'язово у вигляді ін'єкцій та депо-імплантатів [228, 237].

З препаратів пролонгованої дії найбільшою популярністю користується золадекс (гозерелін), який підшкірно вводиться в дозі 3,6 мг 1 раз на 26 днів і декапептил – депо, введення 3,75 мг якого внутрішньом'язово 1 раз забезпечує його дію протягом 28 днів. При призначенні перерахованих препаратів в умовах вираженої гіпоестрогенії відбуваються атрофічні зміни ендометріїдних вогнищ, що підтверджується гістологічним дослідженням біоптатів, взятих до і після лікування [32, 116, 231].

Відомо, що депо – бусерелін, порівняно з інтраназальною формою препаратів, забезпечує достовірно більше зниження рівня естрадіолу в крові,

більш значне зменшення поширеності ендометріозу (за шкалою (R-AFS) і більш виражену гістологічну регресію імплантантів [176, 193, 185].

Ряд авторів, спираючись на дані ультразвукового сканування та контрольної лапароскопії, відзначають зменшення розмірів ендометріюїдних кіст на 50-60% за час лікування агоністами і вважають, що це значно полегшує їхнє подальше видалення [64, 79, 84, 110, 262, 190, 266].

Протягом 5 років після лікування аналогами гонадотропін-рилізінг-гормонів у хворих, які мали I та II ступеня ендометріозу, рецидиви спостерігаються у 36,9% випадків, а у тих, що мали III та IV ступеня ендометріозу – у 74,4% [109, 165, 245].

Недоліком даної гормонотерапії є побічні ефекти, пов'язані з гіпоестрогенією: припливи жару, зниження лібідо, сухість слизової оболонки піхви, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, емоційна лабільність, безсоння, стомлюваність, головний біль, запаморочення. [21, 114]

Останнім часом у літературі активно обговорюється питання про доцільність застосування аГнРГ в поєднанні із замісною гормонотерапією синтетичним прогестином або низькодозованими естроген-гестагенними препаратами, що дозволяє "пом'якшити" симптоми, пов'язані з гіпоестрогеном. агоністами ГнРГ [224].

Відповідно до існуючих рекомендацій, тривалість курсу гормональної терапії може варіювати від 3 до 6 місяців. У деяких роботах [142, 160, 240] ставиться під сумнів доцільність проведення гормональної терапії тривалістю понад 3 місяці, оскільки мікроскопічні внутрішньоклітинні зміни в осередках ендометріозу виникають вже через 2 місяці від початку лікування. Однак, враховуючи значну поліморфність уражень, різну глибину проникнення та ступінь активності [101, 248], а також різну ступінь гормональної залежності вогнищ, які неможливо визначити в кожному конкретному клінічному випадку, така категоричність дискутабельна.

Таким чином, аналіз наявних даних показує, що дослідження з вивчення ефективності гормономодулюючої терапії проводяться з урахуванням обмежених критеріїв, і не мають істотних відмінностей між представниками трьох груп антигормональних препаратів [160], а результати лікування. По-перше, ефективність гормональної терапії ендометріозу варіює дуже значною мірою у різних популяційних групах, рецидиви досягають 80%. В цілому гормонотерапія припиняє розвиток гетеротопій, викликає часткову інволюцію зі зникненням або ослабленням больової симптоматики, проте після відміни препаратів часто вогнища знову починають функціонування та/або починається утворення нових ендометріюїдних гетеротопій.

При цьому, що особливо важливо, не отримано надійних доказів на користь істотних переваг одного препарату. Порівняно з синтетичним андрогеном і антигонадотропним гормоном жодний із запропонованих засобів не може вважатися значно ефективнішим. Це очевидно свідчить про обмежену ефективність самого підходу до терапії ендометріозу шляхом придушення синтезу естрогенів. Малоімовірно, що будь-який новий гормональний препарат зможе забезпечити суттєвий "прорив" у цій галузі.

Враховуючи дані, отримані останніми роками, про значну роль порушення імунного гомеостазу у патогенезі виникнення та розвитку ендометріозу, одним з перспективних напрямів терапії можна вважати включення імунокоригуючих препаратів до комплексу лікування хворих на ендометріоз [167].

На думку дослідників [157, 208, 209, 213], "ідеальні" імуномодулятори не повинні мати ні тератогенну, ні виражену побічну дію, а також не впливати на процеси овуляції та трансплантації яйцеклітини. Крім того, дія даних речовин має бути спрямована не на пригнічення імунітету, а на його корекцію.

Застосування імунокоректорів у комплексній терапії хворих на генітальний ендометріоз, на нашу думку, дозволить не тільки скорелювати пошкодження імунного гомеостазу, а й зменшити вираженість клінічної

симптоматики патологічного процесу – больового синдрому, порушень менструальної функції, різних алергічних реакцій.

У літературі є поодинокі повідомлення про використання імунокоректорів для лікування ендометріозу [7, 67, 167].

З цією метою деякі дослідники в своїх роботах [67, 167] пропонували використання антигельмінтного засобу групи імідазолів. Вважалося, що цей препарат має властивості, подібні до тимопоетинів – гормонів тимусу, відповідальних за корекцію диференціювання та проліферації лімфоцитів. Антигельмінтний засіб групи імідазолів здатний посилювати реакцію клітинного імунітету, тобто надавати імуномодуючу дію [7].

Максимальні разові дози препарату (по 150 мг на добу) у хворих на ендометріоз викликали імунодепресивну дію, що підтверджено авторами в своїх дослідженнях [71]. Тому для терапії ендометріозу рекомендується використовувати невисокі дози препарату короткими переривчастими курсами, що дає хороший клінічний ефект у більшості хворих у вигляді зменшення розмірів вогнищ ендометріозу, зменшення або зникнення болю, нормалізації менструальної функції, настання вагітності у деяких, зменшення алергічних реакцій, клінічні результати корелюють із результатами дослідження тестів імунної системи. Застосування антигельмінтного засобу групи імідазолів призводить до відновлення показників Т-лімфоцитарної системи: кількості супресорних клітин, підвищення проліферативної активності моноклеарів [140, 150, 178].

Теоретично перспективним засобом для імуномодуючої терапії може бути імунорегуляторний пептид органічного походження [7]. Встановлено властивість препарату стимулювати клітинно-опосередковані цитотоксичні реакції [67].

Особливої уваги заслуговує периферичний вазодилататор, блокатор аденозинових рецепторів та інгібіторів фосфодіестерази (похідне метилксантину). Препарат має судинорозширювальний ефект, сприяє

поліпшенню постачання тканин киснем, інгібує фосфодіестеразу та викликає накопичення в тканинах циклічного аденозинмонофосфату, гальмує агрегацію тромбоцитів та зменшує в'язкість крові. Імуномодулюючий ефект полягає в тому, що периферичний вазодилататор, блокатор аденозинових рецепторів та інгібіторів фосфодіестерази інгібує фагоцитоз і синтез протеолітичних ензимів, а також пригнічує запальну реакцію шляхом активації макрофагів та нейтрофілів [133, 148, 153, 182].

Висловлюється думка, згідно з яким гормональне лікування даназолом та аналогами ГнРГ жінок з різними формами генітального ендометріозу може бути варіантом імуномодулюючої терапії [83, 113, 119]. Результати клінічного застосування синтетичних андрогенів та антигонадотропних гормонів показали, що поряд з пригнічуючим впливом на секрецію гонадотропінів і безпосереднім обмеженням зростання вогнищ даназол впливає на імунокомпетентні клітини. Подібно до кортикостероїдів він обмежує імунні реакції антитілоутворення і тим самим, можливо, сприяє ліквідації аутоімунного фактора безпліддя. Крім того, тривале застосування препарату має поглиблювати Т-клітинний імунодефіцит, і про це свідчить відоме у практиці почастішання гнійних ускладнень у хворих, оперованих після лікування синтетичними андрогенами та антигонадотропними гормонами [89, 103, 108, 111, 115, 204].

Також описані дослідження, де автор [252] запропонував проводити імуномодуляцію індуктором інтерферонів. Після проведеного лікування у хворих відзначалося підвищення функціональної активності К – клітин та збільшення здатності лейкоцитів до продукції інтерферонів.

Деякі автори пропонують для корекції дисфункції імунної системи при аденоміозі застосовувати імуностимулюючі засоби [7].

Принципово новим напрямом у стимуляції імуногенезу при ендометріозі останніми роками є метод системної ензимотерапії [14, 90, 186, 210]. Завдяки комплексному впливу на ключові фізіологічні та

патофізіологічні процеси, поліферментні препарати являють собою ефективний протизапальний, протинабряковий, імуномодулюючий та аналгетичний засіб.

Дослідниками [66] проводилася імунокорегуюча терапія шляхом підшкірного введення АутоК з позитивним клінічним ефектом та нормалізацією кількості В – лімфоцитів з поверхневими імуноглобулінами G, M, A та активними Т – лімфоцитами, що підтверджують дані експериментальних досліджень, проведених раніше науковцями, згідно з якими у відповідь на введення автосиворотки виробляються антитіла, спрямовані проти імунних комплексів.

З метою імунокорекції та цитопротективного впливу на ендотелій судинної стінки хворим на ендометріоз пропонує використання синтетичного аналога опіоїдного пептиду лейенкефаліну [7, 9, 66], хоча, за даними інших дослідників [67, 71], введення екзогенного опіоїду не впливало на активність імунної системи у хворих навіть "малими" формами ендометріозу.

Тим не менш, враховуючи, що при застосуванні імуномодуляторів можливі ускладнення у вигляді порушення імунного гомеостазу організму, ймовірна депресія імунної відповіді після короточасної активації, оптимальним є використання природних імуномодуляторів, особливістю яких є безпечне поєднання компонентів. Численними дослідженнями встановлено, що після введення в організм тканинних препаратів підвищуються понижені показники фагоцитарної активності лейкоцитів, зростає кількість γ -глобулінів, нормалізується лімфоцитограма [67].

Одним поширених та розвинених розділів тканинної терапії в останні роки представляється так звана клітинно-тканинна терапія, яка є наслідком створення нової галузі знань - біологічної медицини [186].

Найбільші перспективи в галузі біологічної медицини та одного з її розділів клітинно-тканинної терапії пов'язані з розвитком кріобіології.

Кріотехнології дозволяють досить легко отримувати необхідні препарати і довго зберігати в життєздатному стані [60, 65].

Серед зазначених кріоконсервованих препаратів зацікавленість викликали клітини і тканини, що знаходяться на ранніх стадіях онтогенетичного розвитку - "фетальні" клітини та тканини (ФКТ). ФКТ мають унікальні властивості [210]. У першу чергу, препарати мають високу пристосовність за рахунок зростання, міграції, можливості утворення міжклітинних контактів, пов'язаних з високим вмістом бластних клітин, вираженою стійкістю до гіпоксії завдяки використанню гліколізу.

Крім того, існуючі препарати здатні зазнавати змін і диференціювання (відповідно до закладеної генетичної інформації) у відповідь на впливи навколишнього середовища, містять і продукують велику кількість різних біологічно активних речовин, специфічних білків і пептидів.

Останнє стало підставою використання ФКТ як клітинно-тканинної терапії при патологічних станах людини, в основному, як потужного біогенного стимулятора [60].

Відомо, що розвиток багатьох патологічних станів організму супроводжується активацією процесів вільнорадикального окиснення, що може призвести до пошкодження клітин і в результаті бути причиною їхньої загибелі [65]. Захист тканин та органів людини від агресивної дії вільних радикалів забезпечується злагодженою роботою антиоксидантної системи, яка включає внутрішньо- та позаклітинні антиоксиданти.

В даний час доведено, що "фетальні" тканини впливають на процеси полімеризації [250]. Зокрема, у дослідях з фетальним екстрактом мозку людини показано, що його фракції реципрокно перехоплюють супероксидні аніон-радикали, що генеруються при автоокисленні оксидофаміну в синаптосомах мозку щурів [154, 236].

В даний час розроблено технологію та доведено ефективність кріоконсервації та подальшої трансплантації ряду ендокринних залоз:

щитовидної, паращитовидної, підшлункової (острівців тканини), яєчників та сім'яників [66]. Широко відомі успішні результати використання ФКТ людини та тварин при ендокринних захворюваннях [71]. Основна дія трансплантатів – це замісна гормонотерапія. Описано корисні ефекти кріотрансплантатів [66]. Як зазначено у ряді наукових праць [7], тканини тимусу використовують для лікування вагітних із хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи, при трубно-перитонеальній формі безпліддя, тканина ембріональної печінки – з метою лікування анемій різної етіології, септичних станів [8, 12, 36, 74, 175, 188].

Всі описані застосування ФКТ можна розглядати як загальні, що мають, природно, відповідні відмінності в залежності від патології, походження самого препарату ФКТ та точки застосування його діючих початків.

Важливе місце в лікуванні аденоміозу відводиться фізичним факторам, особливо при спайковому процесі та хронічному сальпінгоофориті [92, 125, 126, 159, 171, 181, 204].

Серед немедикаментозних методів лікування хворих на аденоміоз слід виділити ультрофіолетове опромінення, магнітотерапію, лазеротерапію, радонові ванни, стимуляцію виличкової залози [71, 205]. З різних фізичних факторів впливу найбільш вивчено дію радонових вод та постійного магнітного поля. Радонові води мають нормалізуючий вплив на функцію гіпоталамус-гіпофіз-яєчникової системи, а також мають протизапальну, десенсибілізуючу та знеболювальну дію [6].

Постійне магнітне поле активує мікроциркуляцію, нормалізує електролітний баланс, покращує реологічні властивості крові, надає анальгезуючий ефект [124, 194].

Як відомо, в осередках ендометріозу, особливо при поширених його формах, спостерігаються виражені рубцево-інфільтративні та склеротичні ураження тканин [117]. Зазначені процеси призводять до погіршення мікроциркуляції і кровопостачання органів малого тазу, все це певним чином

сприяє формуванню порушень окислювально-відновних процесів, мембранної проникності, перекисного окислення ліпідів. У зв'язку з цим, у терапії хворих на ендометріоз важливе значення відводиться препаратам, що впливають на антиоксидатну систему [9, 60].

Ряд авторів [65] на підставі вивчення порушень перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту у комплексному лікуванні хворих на аденоміоз успішно застосовували антиоксидантні препарати токоферолу ацетат (вітамін Е), аскорбінову кислоту (вітамін С), унітіол [78, 81, 122]. Для поліпшення мікроциркуляції органів малого тазу використовуються дезагреганти [9], що покращують реологічні властивості крові та компенсують нестачу фосфатидилінозитів, необхідних компонентів біологічних мембран, що беруть участь у передачі трансмембранних сигналів, що мають безпосереднє відношення до проліферації клітин.

Деякі автори у комплексі антиоксидантної терапії першорядну роль відводять гіпербаричної оксигенації (ГБО). На думку авторів, ГБО сприяє зниженню алергічної сенсibiliзації, сприятливо впливає на імунну систему, покращує мікроциркуляцію в зоні гіпоксії, зменшує вегетативну лабільність, підтримує функцію міокарда, печінки [118, 201].

Сьогодні встановлено, що у хворих з аденоміозом висока вміст простагландинів у перитонеальній рідині та в гетеротопіях [212]. В зв'язку з цим, виникає необхідність включення до комплексу терапії аденоміозу інгібіторів синтезу простагландинів (нестероїдних протизапальних сполук – ацетилсаліцилової кислоти, індометацину, ібупрофену). Це дозволяє, на їхню думку, блокувати негативний вплив простагландинів на репродуктивну систему, пригнічувати запальну реакцію в осередку ендометріозу і тканинах, що його оточують. Враховуючи високу частоту соматичної патології, яка діагностується у 65-70% хворих, непереносимість гормональних препаратів і широке коло протипоказань, можна говорити про надзвичайно важливе значення запобігання негативному впливу тривалої гормональної терапії на

органи шлунково-кишкового тракту, перш за все на печінку та підшлункову залозу. З цією метою хворим рекомендують препарати, які підтримують функцію вказаних органів [118, 201].

Тривале та безуспішне лікування нерідко призводить до психопатизації пацієнток з розвитком невротичних станів [21, 114]. Страх відчуття болю перед кожною черговою менструацією, нейровегетативні напруги, аж до виникнення діенцефального синдрому, попередили використання в комплексній терапії аденоміозу психотропних засобів [114, 253].

Таким чином, описані в літературних джерелах численні методи медикаментозного і хірургічного лікування, на жаль, остаточно не вирішили проблему тактики ведення жінок з ендометріозом. На жаль, ні гормональне, ні хірургічне лікування не захищає від рецидиву захворювання, і певна частина хворих неодноразово зазнає хірургічного лікування [9, 66, 71, 144]. У зв'язку з цим виникає гостра необхідність пошуку найбільш аргументованої патогенетичної концепції ендометріозу, якою, на наш погляд, є імунологічна, а аналіз морфологічних проявів, біологічної активності гетеротопій та ступеня залученості гормональної системи дозволить чіткіше визначити роль імуно- і гормонотерапії аденоміозу і тим самим підвищити ефективність та якість лікування хвороби.

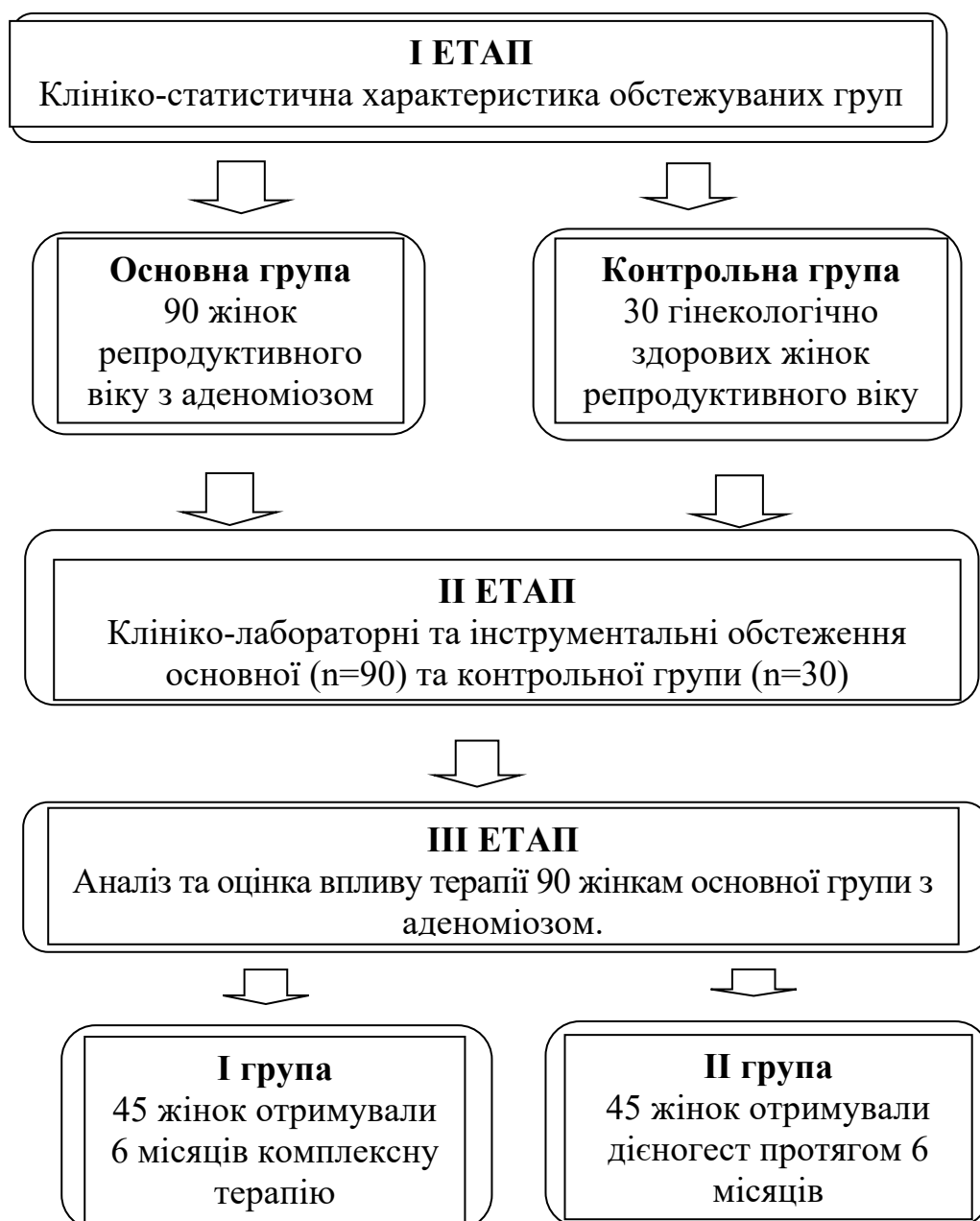
РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дисертацію виконано на клінічній базі кафедри факультетського акушерства і гінекології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця – Центр материнства і дитинства Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня №5» (КНП «КМКЛ №5»).

2.1 Методологія та дизайн дослідження.

Для виконання поставлених завдань дослідження, розроблено дизайн, який передбачав послідовне виконання п'яти етапів (рис. 2.1.1).



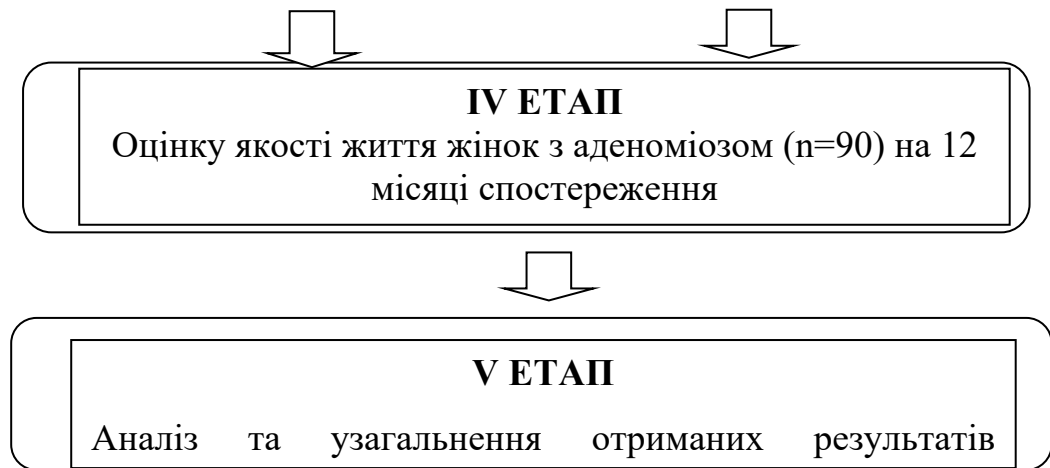


Рис. 2.1.1. Дизайн дослідження

На першому етапі дослідження проведено клініко-статистичну характеристику 90 жінкам репродуктивного віку зі встановленим діагнозом аденоміозу, що склали основну групу та 30 жінкам репродуктивного віку без вираженої соматичної та гінекологічної патології – контрольна група. Обстежувані жінки перебували у відділенні амбулаторного гінекологічного спостереження Центру материнства і дитинства КНП «КМКЛ №5».

Дослідження не містило підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів. Проведення дослідження узгоджено і затверджено на засіданні комісії з питань біоетики при Національному медичному університеті (НМУ) імені О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022 року). Всі учасники надали згоду на проведення даного дослідження та інформовані в повній мірі щодо основної мети, завдань і тривалості основних етапів дослідження.

Критеріями включення у основну групу дослідження були: репродуктивний вік, наявність дифузної форми аденоміозу, відсутність варикозної хвороби, відсутність гострих запальних процесів органів малого тазу, відсутність онкологічних захворювань.

Критеріями виключення були: менопаузальний вік; вузлові, вогнищеві форми аденоміозу, венеричні захворювання, вагітність і післяпологовий період, атипові зміни ендометрія.

Під час виконання даного етапу найбільше уваги приділялось аналізу та порівняльній характеристиці обстежуваних груп за віком, сімейним станом, соціальним статусом, спадковістю, наявністю соматичної та гінекологічної патології в анамнезі, перенесених оперативних втручань, проведена оцінка менструальної та репродуктивної функції, результатів бімануального обстеження та біоценозу піхви. У жінок з аденоміозом проаналізовані клінічний перебіг хвороби, інтенсивність болю за допомогою числової шкали оцінки, тривалість захворювання та терапія з приводу даної хвороби в минулому.

При вивченні анамнестичних даних проводили детальне вивчення скарг, аналіз преморбідного фону, спадковості, перенесених екстрагенітальних та гінекологічних захворювань. Особливу увагу приділено вивченню перенесених захворювань в різні періоди життя: дитячі інфекції, соматичні та гінекологічні захворювання та оцінка їх вираженості. Відмічалися проведені раніше методи консервативної гормональної терапії, з уточненням часу, тривалості та режиму прийому. При супутній екстрагенітальній патології, проводилася консультація терапевта, а у разі необхідності – ендокринолога, невропатолога, кардіолога, окуліста, хірурга та інших спеціалістів.

Ретельно вивчені специфічні функції жіночого організму: менструальна (вік менархе; період становлення менструальної функції; регулярність і тривалість менструального циклу; тривалість та об'єм менструальної кровотечі; наявність больового синдрому), статева (початок статевого життя, регулярність), репродуктивна (кількість та перебіг вагітностей, абортів, пологів; їх ускладнення та наслідки; особливості післяпологового та післяабортного періодів).

При клінічному обстеженні проводили загальний огляд, оцінку тілобудови та конституції, стану молочних залоз, серцево-судинної, дихальної, сечовидільної, травної, нервової та ендокринної систем.

Гінекологічний статус визначали на основі огляду зовнішніх статевих органів, дослідження піхви та піхвової частини шийки матки за допомогою дзеркал, бімануального дослідження. Визначали розміри матки, характер поверхні, консистенцію, форму, рухливість, болючість; стан перешийка матки, крижово-маткових зв'язок, додатків матки (величину, рухливість, болючість, консистенцію). Всім жінкам проведено мікроскопічне та цитологічне дослідження піхвових виділень.

На другому етапі проводили діагностику за допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, що включали цитологічний, бактеріологічний, гістологічний, ехографічний, ендоскопічний (гістероскопія), імунологічний та гормональний методи. На даному етапі жінкам основної та контрольної групи проведено визначення та порівняльна характеристика об'єму менструальної крововтрати, показників гемоглобіну, феритину та сироваткового заліза, ліпідограми та коагулограми, гормонів крові (фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого, тиреотропного, пролактину, естрадіолу, прогестерону, вільного тироксину), онкомаркерів (CA-125, CA-19-9, PEA), цитотоксичного індексу натуральних кілерів. Всім обстежуваним жінкам проведено ультразвукове транспіхвове дослідження органів малого тазу. Жінкам з аденоміозом виконано гістерорезектоскопію, біопсію ендометрія та проведено гістологічне дослідження біоптатів.

На третьому етапі дослідження проведено аналіз та оцінка впливу гормонотерапії 90 жінкам з аденоміозом (основна група), які в залежності від отримуваного лікування розподілені на дві співставні групи. Жінки I групи (n=45) використовували комплексну терапію: агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) - 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз в 28 діб протягом 6 місяців, імуномодулятор до складу якого входять флавоноїди – по 1 капсулі 1 раз на добу

1 місяць, вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою з 3-го по 6-й місяць по 1 на ніч 10 діб (3 курси), ректальні супозиторії зі стрептокіназою 15000 міжнародних одиниць (МО) та стрептодорназою 1250 МО у 1-й, 3-й, 5-й місяці лікування по 1-му на ніч 10 діб; пацієнтки II групи (n=45) отримували 6 місяців дієногест по 2 мг 1 раз на добу в безперервному режимі. Оцінку показників стану здоров'я проводили через 3, 6 місяців терапії та на 12 місяці (через 6 місяців після відміни лікування).

Четвертий етап дослідження передбачав оцінку якості життя жінок з аденоміозом (n=90) на 12 місяці спостереження, шляхом аналізу фізичного та психічного компонентів здоров'я за допомогою опитувальника SF36 та підтвердження ефективності запропонованої комплексної терапії.

П'ятий етап - проведення аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження.

2.2 Загальні та спеціальні методи дослідження жінок.

Обстеження жінок з аденоміозом на етапі амбулаторного відділення акушерсько-гінекологічного спостереження Центру материнства та дитинства КНП «КМКЛ №5» проводилось у відповідності до чинного стандарту медичної допомоги № 319 від 6 квітня 2016 року «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом» [57].

У відповідності до мети і поставлених задач, виконання дослідження передбачало лабораторні методи – загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження піхвових виділень, аналіз біохімічних факторів та гемостазіограми, дослідження сироватки крові на вміст гормонів; високоінформативні спеціальні методи – онкоцитологія, ультразвукове трансвагінальне сканування органів малого тазу, гістерорезектоскопія, пайпель-біопсія ендометрія.

В процесі обстеження всім хворим перед призначенням гормонотерапії та через 3, 6, 12 місяців від початку прийому, проводилось ультразвукове

дослідження органів малого тазу, пайпель-біопсія ендометрія з подальшим гістологічним дослідженням.

2.2.1. Визначення інтенсивності болю.

Для визначення інтенсивності болю використовували числову шкалу оцінки (ЧШО) за 11-бальною шкалою від 0 (відсутність болю) до 10 (найгірший біль, який можна собі уявити): помірний – 1-3, середньої інтенсивності – 4-7 та сильний біль – 8-10 балів. Оцінювали інтенсивність болю в перший день менструального циклу протягом 24 годин у жінок обстежуваних груп однократно.

2.2.2. Визначення об'єму менструальної крововтрати.

Оцінку об'єму менструальної крововтрати проводили за допомогою карт менструальної крововтрати «Pictorial Blood Assessment Chart» (PBAC). Пацієнтки заповнювали карти впродовж одного менструального циклу перед проведенням терапії, на 3-ому, 6-ому та 12-ому місяцях спостереження. Карті менструальної крововтрати оцінювали в балах (заповнення піктограми рис. 2.1.1).

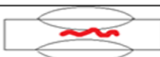
Бали	Прокладки	ДНІ							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1									
5									
20									
Додаткові бали									
Всього балів									
Бали	Тампони								
1									
5									
20									
Додаткові бали									
Всього балів									

Рис. 2.2.2.1 Піктограма самооцінки обсягу крововтрати під час менструації

Сумарна оцінка, що перевищувала 100 балів, відповідала об'єму менструальної крововтрати більше 80-100 мл, і розглядалася як рясна.

2.2.3. Визначення біоценозу статевих шляхів.

Визначення біоценозу статевих шляхів додатково проводилось у жінок з вагінітами в анамнезі. Мікроскопічне дослідження вагінальних виділень виконувалось з фарбуванням відбитку за Грамом. Для вимірювання кислотності вагінального середовища (pH) використовували діагностичні тест-смужки CITOLAB (Pharmasco, Україна). Зразок вагінального секрету для дослідження отримували за допомогою ватного тампона, зразок наносили на тест-смужку, через 20 секунд оцінювали результат, порівнюючи його з кольоровою шкалою. Фізіологічними вважали значення pH, які знаходилися між 4,0 та 4,4. При відхиленні кислотності вагінального середовища від нормального рівня ($\text{pH} \geq 4,5$) з метою визначення конкретного збудника захворювання проводили амінний тест і бактеріологічне дослідження мікробіоценозу піхви.

Амінний тест обстежуваним робили для визначення одного з діагностичних критеріїв бактеріального вагінозу. Для цього під час внутрішнього акушерського огляду вагітної на предметне скельце наносили кілька крапель піхвової рідини та змішували з рівною кількістю 10% розчину гідроксиду калію. Отримані результати оцінювали напівкількісним методом, запропонованим у 1995 р. Є. Ф. Кіра [101]: 1+ – типовий „рибний запах” з'являється тільки при змішуванні виділень з 10% розчином KOH; 2+ – виділення мають помірний запах, який посилюється при додаванні 10% розчину KOH; 3+ – виражений запах виділень, що значно посилюється, якщо додати 10% розчин KOH. Позитивний амінний тест вважали діагностичним критерієм бактеріального вагінозу. Лабораторна діагностика проводилась мікроскопічним методом з подальшим підрахуванням „ключових клітин”.

Дослідження піхвових виділень методом ПЛР проводилось після отримання зразка виділень, зібраних до епіндорфу з транспортним

середовищем об'ємом 1,5 мл відповідно до рекомендацій, зазначених в інструкції. Дослідження проводилось в лабораторії КЛ “Феофанія” ДУС з використанням реактивів ПРОБА-НК-ПЛЮС.

Взяття урогенітальних зішкрібів проводиться стерильним одноразовим зондом в пластикові пробірки об'ємом 1,5 мл з транспортним середовищем для біопроб. Рішення про вибір місця взяття матеріалу для дослідження (піхву, уретра, цервікальний канал) для оцінки стану біоценозу приймав лікуючий лікар на підставі сукупності скарг пацієнта і клінічної картини. Жінки напередодні обстеження заборонялось проводити туалет статевих органів і спринцювання.

За допомогою одноразового зонда виконувався зішкріб епітеліальних клітин з відповідного біотопу (піхву, уретра, цервікальний канал), який переносився зондом разом з біоматеріалом в пробірку з транспортним середовищем і ретельно прополощувався, уникаючи розбризкування рідини. Потім зонд з розчином, притискався до стінки пробірки і відіжмався надлишок рідини. При необхідності взяття біоматеріалу з декількох біотопів процедуру повторювали, кожен раз забираючи матеріал новим зондом в нову пробірку.

2.2.4. Визначення біохімічних показників сироватки крові та стану системи згортання крові.

Вимірювання рівнів холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) в сироватці крові проводилося на автоматичному біохімічному аналізаторі Mindrey BS-240 (Китай) з використанням адаптованих реактивів «Mindrey» (Китай), які оптимізовані для досягнення високої точності та ефективності на базі біохімічної лабораторії Центру материнства і дитинства КНП КМКЛ №5 м. Києва. Дослідження проводили перед призначенням консервативної гормональної терапії та через 3, 6 і 12 місяців спостереження. Зразки отримували шляхом пункції ліктьової вени.

Проводили оцінку часу згортання (у хвилинах), фібриноген (г/л), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ, в секундах),

протромбіновий час (в секундах). Дослідження системи гемостазу проводили на напівавтоматичному 4-канальному коагулометрі з використанням наборів реагентів на коагулометрі «Coag 4D» (Diagon Ltd, Угорщина) на базі лабораторії Центру материнства і дитинства КНП КМКЛ №5 м. Києва. Дослідження системи гемостазу проводили оптико-нефелометричним методом перед початком гормональної терапії та в динаміці через 3, 6, 12 місяців лікування. Зразки отримували шляхом пункції ліктьової вени.

2.2.5. Визначення вмісту в сироватці крові гормонів та онкомаркерів

Для визначення стану гіпофізарно-яєчникової системи та щитоподібної залози у всіх хворих перед проведенням консервативної терапії та через 3, 6, 12 місяців визначали вміст фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), пролактину, естрадіолу, прогестерону та тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4) в сироватці крові, що була отримана шляхом пункції ліктьової вени. Дослідження сироватки крові на вміст гормонів проводилось на мікропланшетному імуноферментному напівавтоматичному аналізаторі Pris Matic Monobind (США), з використанням адаптованих реактивів Monobind (США) на базі лабораторії Центру материнства і дитинства КНП КМКЛ №5 м. Києва. Зразки отримували шляхом пункції ліктьової вени.

Всім пацієнткам перед консервативною терапією, а також через 3, 6, 12 місяців на тлі лікування проводили аналіз антигенів СА-125, СА-19-9, СЕА. Визначення концентрації онкомаркерів проводили за допомогою імуноферментного аналізу на мікропланшетному імуноферментному напівавтоматичному аналізаторі Pris Matic Monobind (США), з використанням адаптованих реактивів Monobind (США) на базі лабораторії Центру материнства і дитинства КНП КМКЛ №5 м. Києва. Зразки отримували шляхом пункції ліктьової вени.

2.2.6. Імунологічний метод дослідження

Активність НК (натуральні кілери) оцінювали за методом Намаока в модифікації М.Т. Рикової. Клітини - мішені мітили тритієм протягом 16 годин, тричі відмивали та вносили в лунки планшетів для імунологічних досліджень у кількості 10^4 клітин на лунку, далі вносили клітини-ефектори в 0,1 мл. Співвідношення клітин-ефекторів та клітин-мішеней 50:1. Цитотоксичний індекс розраховувався за формулою: $ЦІ = (1 - \text{дослід}/\text{контроль}) \times 100\%$, де в досліді - кількість імп/хв в суміші мічених пухлинних клітин та МНК, а в контролі - кількість імп/хв. одних мічених пухлинних клітин. В якості клітин-мішеней в роботі використовували клітини еритромієлоїдної лінії K-562, мічені тритієм.

2.2.7. Інструментальні методи дослідження

Ультразвукове дослідження виконували на апараті «Acuson X300» («Siemens», Німеччина), який відноситься до системи контактного сканування з конвексним та лінійним датчиками частотою 3,5 МГц (для дослідження методикою наповненого сечового міхура) та 7,5 МГц (при вагінальному скануванні), в динаміці менструального циклу. Трансвагінальне дослідження здійснювали серією повздовжніх, поперечних та косих сканувань, які дозволяють виміряти відображення від ендометрію (М-ехо), довжину, ширину, передньо-задній розмір матки; товщину та симетричність стінок матки, структуру міометрію, яка найкраще візуалізується в секреторну фазу циклу та перед менструацією; контур матки, об'єм матки. Визначали довжину, товщину, ширину яєчників та їх об'єм.

Для діагностики аденоміозу проводилася рідинна гістероскопія за допомогою жорсткого гістероскопа типу HAMOU I з мікрогістероскопічною окулярною насадкою з зовнішнім діаметром 8 мм («Karl Storz», Німеччина). Введення рідини для розтягнення порожнини матки здійснювали за допомогою інфузомата («Karl Storz», Німеччина). Рідинним середовищем був ізотонічний розчин (0,9%) хлориду натрію. При проведенні гістероскопії

оцінювали рельєф стінок порожнини матки, наявність вічок ендометріюїдних ходів, аденоміотичних вузлів, ригідність стінок матки. Гістероскопія дозволила діагностувати наявність супутньої внутрішньоматкової патології, поширеність процесу по стінках порожнини матки. Гістероскопію проводили на 6-9 дні менструального циклу. Проводилася резекція ендометрія та отриманий матеріал досліджували гістологічно.

Через 12 місяців терапії проводили дослідження ендометрію шляхом пайпель-біопсії. Використовували тонкий гнучкий катетер (пайпель) діаметром близько 3 мм - одноразовий стерильний інструмент для вакуумної аспірації (забору) тканин ендометрію («Jiangsu Suyun Medical Materials», Китай). Дане дослідження не потребувало госпіталізації в стаціонар, проводилось без анестезії та розширення цервікального каналу.

2.3 Оцінка якості життя пацієнток

Вивчення якості життя проводилося шляхом одномоментного вивчення стану пацієнок за допомогою анкети через 1 рік після проведеного диференційованого лікування аденоміозу.

Для аналізу якості життя використовувалася анкета SF-36, яка складається з 8 шкал, максимальне значення кожної з яких 100 балів, де за 0 вважали відсутність здоров'я, а за 100 – повне здоров'я:

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), відображає ступінь, в якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення важких речей та ін.). Низькі показники свідчили про те, що фізична активність пацієнтки значно обмежувалася станом здоров'я.

2. Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP) – вплив фізичного стану на щоденну рольову діяльність (роботу, виконання щоденних обов'язків). Низькі показники свідчать про те, що щоденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнтки.

3. Інтенсивність болю – (Pain intensity – PI) – (альгодисменорея та диспареунія) та його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу вдома та за його межами. Низькі показники свідчать про те, що біль значно обмежувала активність пацієнтки.

4. Загальний стан здоров'я (General Health – GH) – оцінка хворою свого стану здоров'я на даний момент та перспектив лікування. Чим нижчий бал по шкалі, тим нижча оцінка стану здоров'я.

5. Життєва активність (Vitality – VT) – включала відчуття себе повною сил та енергії чи, навпаки, знесилою. Низькі бали свідчили про стомлення та зниження життєвої активності.

6. Соціальне функціонування (Social Functioning – SF), визначалось ступенем, в якому фізичний чи емоційний стан обмежував соціальну активність (спілкування). Низькі бали свідчили про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування в зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану.

7. Рольове функціонування обумовлене емоційним станом (Role Emotional – RE) включало оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважав виконанню роботи чи іншої повсякденної діяльності (включаючи великі затрати часу, зменшення об'єму роботи, зниження її якості і т.п.). Низькі показники за шкалою інтерпретувались, як обмеження у виконанні повсякденної роботи, зумовлене погіршенням емоційного стану.

8. Психічне здоров'я (Mental Health – MH), характеризувало настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низькі показники свідчили про наявність депресивних, тривожних переживань, психічне неблагополуччя.

Шкали групувались у два показники: фізичний компонент здоров'я та психічний компонент здоров'я:

1. Фізичний компонент здоров'я (Physical Health – PH)

Складові шкали:

- Фізичне функціонування
- Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом
- Інтенсивність больового синдрому
- Загальний стан здоров'я

2. Психічний компонент здоров'я (Mental Health – MH)

Складові шкали:

- Психічне здоров'я
- Рольове функціонування, обумовлене емоційним станом
- Соціальне функціонування
- Життєва активність

Анкета, яка надавалася пацієнтці, виглядала наступним чином ((див. додаток В).

Підрахунок сумарної кількості балів по кожній шкалі проводився за допомогою спеціального ключа, який додається до анкети. Наступний аналіз проводився шляхом порівняння інтегрального критерію якості життя (сума балів по всіх шкалах) у основній та контрольній групах, з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні, при вірогідності $p < 0,05$.

2.4. Статистична обробка результатів досліджень

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалась за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 13.0. Розбіжності визначали як можливі при $p < 0,05$. Співставлення результатів дослідження виконували шляхом множинного кореляційного аналізу з вирахуванням коефіцієнту лінійної кореляції Пірсона.

Описова статистика включала обчислення вибіркового середнього (M), стандартного відхилення (SD), помилки середньої (SE), коефіцієнта варіації, медіани. Достовірність різниці пари вибірових середніх оцінювалася по t -

критерію Стюдента. У випадку множинних порівнянь пар середніх використовувався його аналог q-критерій Ньюмена-Кейлса. Для аналізу достовірності різниці якісних ознак в усіх випадках застосовувався χ^2 -критерій Пірсона і, у випадку таблиць 2x2 – точний критерій Фішера. Для порівняння інтегрального критерію якості життя (сума балів за всіма шкалами) у основній та контрольній групах, використовувався непараметричний критерій Манна-Уїтні. Достовірними вважалися різниці при рівні значимості 5% ($p < 0,05$). В тексті дисертації статистичний опис в усіх випадках здійснювався по правилу $M \pm SD$.

РОЗДІЛ 3.

ПРОСПЕКТИВНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ

3.1. Клініко-статистична характеристика обстежених жінок

З метою визначення прогностичних факторів розвитку аденоміозу для розв'язання поставлених задач нами проведено клініко-статистичну характеристику 90 жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Діагноз верифіковано ультразвуковим дослідженням, гістероскопією та патогістологічним дослідженням біоптатів. В даному розділі представлена клінічна характеристика гінекологічних хворих з аденоміозом.

Вік жінок обстежуваних груп склав від 21 до 45 року (в середньому $36,7 \pm 3,5$ років). Проведені дослідження показали відсутність достовірної різниці між основною та контрольною групами. Дані представлені на рисунку 3.1.1.

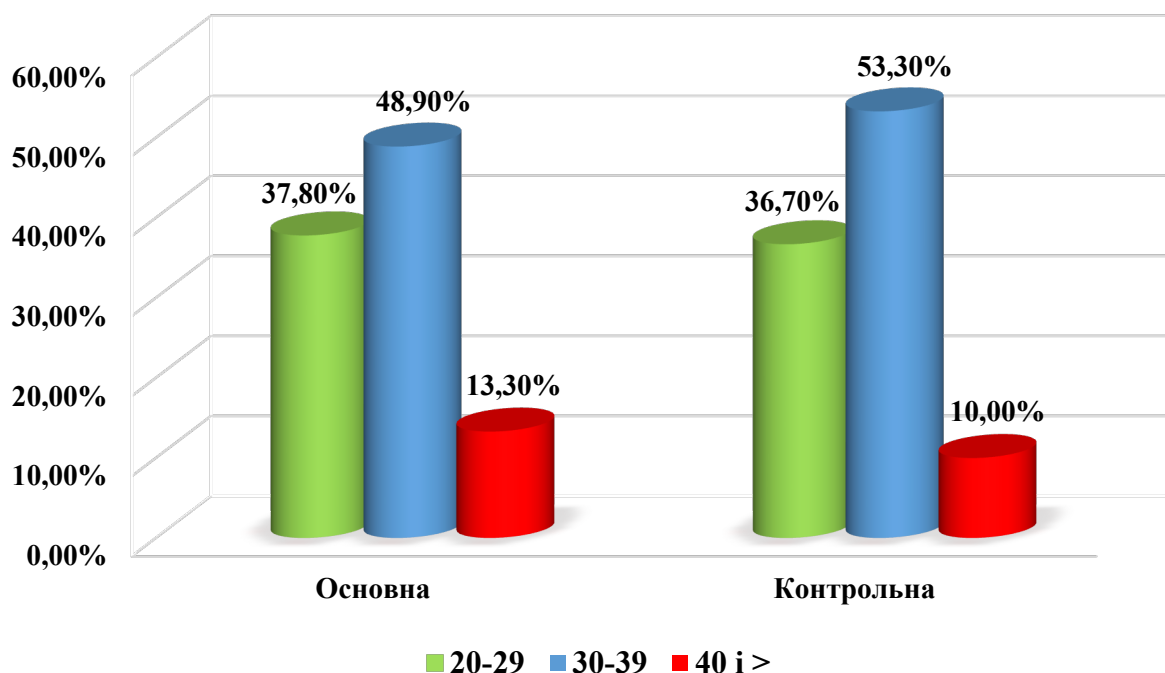


Рис. 3.1.1. Розподіл обстежуваних жінок за віком.

Середній вік жінок з аденоміозом склав $35,1 \pm 3,7$, контрольної групи - $37,3 \pm 3,3$ роки. В основній групі до 30 років спостерігалось 34 (37,8%), в контрольній 11 (36,7%) жінок; до 40 років в основній – 44 (48,9%) та

контрольній 16 (53,3%) жінок та і віці 40 і більше років в основній групі 12 (13,3%) та 3 (10,0%) жінок, що не мало статистично достовірної різниці між групами ($p>0,05$). Аналіз вікових даних жінок з аденоміозом підтверджує літературні дані, що генітальний ендометріоз хвороба жінок репродуктивного віку [16, 48, 115]

Порушення загального самопочуття змусило звернутися жінок основної групи за медичною допомогою внаслідок наступних скарг: больовий синдром – 90 (100,0%), значне посилення болю при статевому акті – 59 (65,6%) та в період менструацій – 90 (100,0%); порушення менструального циклу: менструації – 82 (91,1%), пре- та постменструальні кров'янисті виділення – 67 (74,4%), міжменструальні та ациклічні кров'янисті виділення зі статевих шляхів – 28 (31,1%).

Із наведених даних у таблиці 3.1 видно, що всі обстежувані жінки основної групи мали клінічні прояви. Найчастіше жінки репродуктивного віку з аденоміозом скаржилися на виражений больовий синдром (100%) та тривалі та рясні кров'янисті виділення зі статевих шляхів під час менструації (91,1%).

Таблиця 3.1.1

Основні скарги у жінок з аденоміозом (n,%)

Скарги	Основна група (n=90)	
	n	%
<i>Больовий синдром</i>	90	100,0
<i>Рясні, тривалі менструації</i>	82	91,1
<i>Диспареунія</i>	59	65,5
<i>Пре- і постменструальні мажучі кров'янисті виділення</i>	67	74,4
<i>Міжменструальні кров'янисті виділення</i>	28	31,1
<i>Непліддя</i>	24	26,7
<i>Скарг не мали</i>	0	0,0

Вираженість больового синдрому у жінок з аденоміозом супроводжувалася блюванням, слабкістю, погіршенням самопочуття та порушенням працездатності. У пацієнток основної групи біль мав циклічний характер, з'являється та посилюється перед менструацією чи в перші дні менструації. У зв'язку з тяжкістю патологічного процесу, жінки з аденоміозом змушені вести менш активний спосіб життя.

Для визначення інтенсивності болю ми використовували числову шкалу оцінки (ЧШО). Показники вираженості больового синдрому у жінок основної групи відображені на рисунку 3.2., в контрольній групі больового синдрому не спостерігалось.

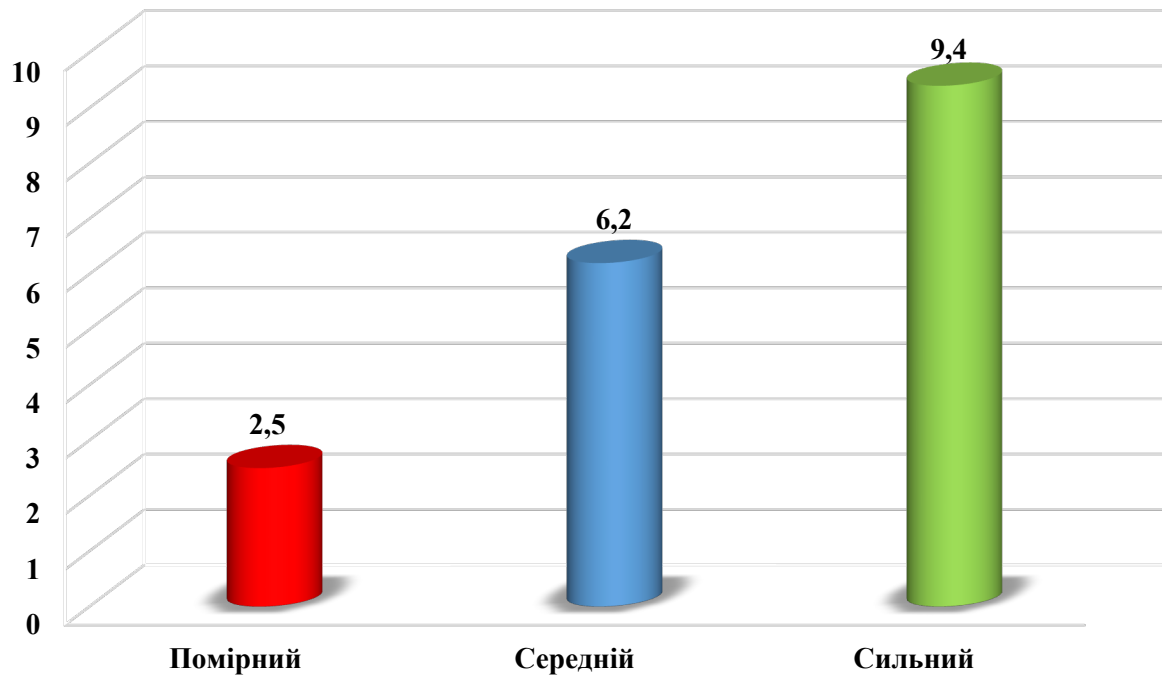


Рис. 3.1.2. Показники болю у жінок з аденоміозом (в балах).

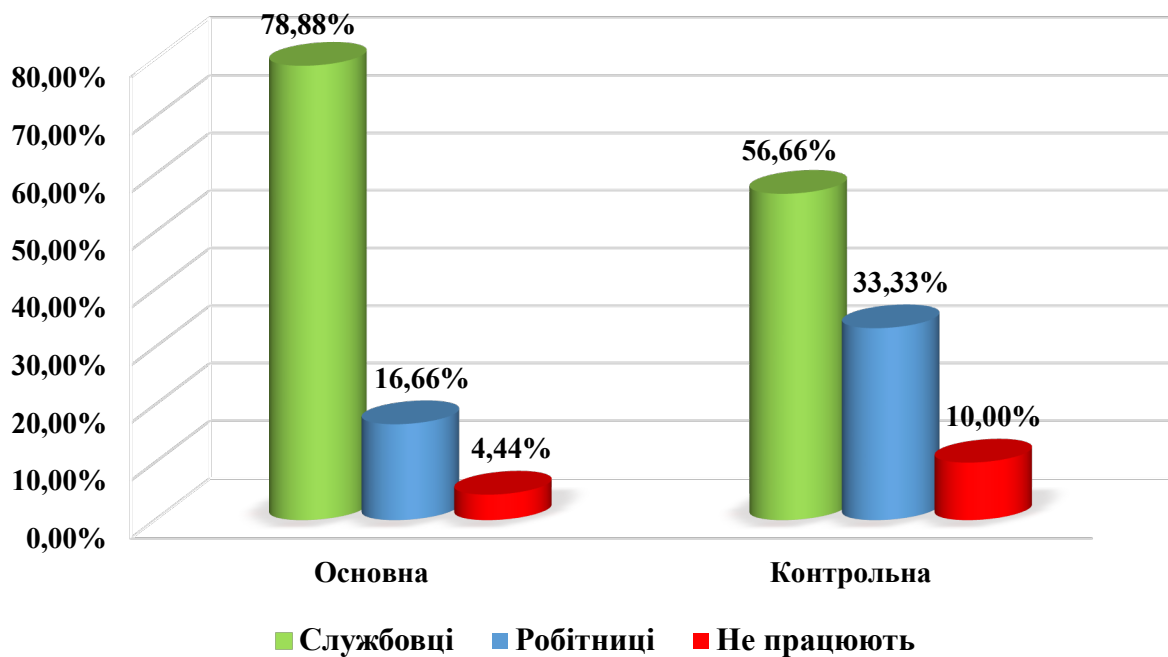
Як видно із наведених даних на рисунку 3.1.2, сильний біль спостерігався в достовірно більшій кількості випадків – у 66 (73,3%) обстежуваних жінок з аденоміозом і склав $9,4 \pm 1,1$ балів; середньої інтенсивності у 22 (24,4%) жінок склав $6,2 \pm 0,8$ балів та помірний лише у 2 (2,2%) жінок і склав $2,5 \pm 0,5$ балів відповідно.

Таблиця 3.1.2

Вираженість больового синдрому в основній групі (n,%)

Біль	Основна група	
	n	%
<i>Помірний</i>	2	2,2
<i>Середній</i>	22	24,4
<i>Сильний</i>	66	73,3

Ми провели оцінку впливу соціальних факторів на виникнення аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Дані про соціальний статус жінок обстежуваних груп наведені на рисунку 3.1.3.

**Рис. 3.1.3. Соціальний статус обстежуваних жінок (%).**

Аналіз представлених даних на рисунку 3.3 показав, що аденоміоз зустрічався у 71 (78,8%) жінок-службовців з інтелектуально-розумовою працею та нервово-психічним навантаженням на робочому місці, що в 1,4 рази перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,05$). Нами проведений аналіз сімейного стану жінок досліджуваних груп, дані представлені на рисунку 3.1.4.

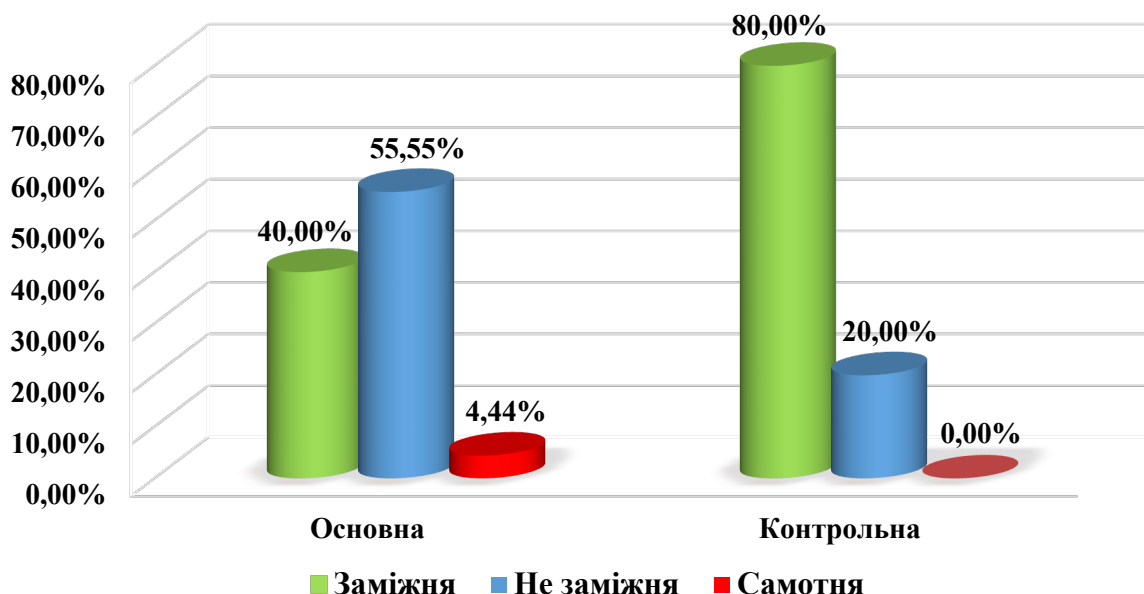


Рис. 3.1.4. Сімейний стан обстежуваних жінок (%).

Аналіз представлених на рисунку 3.1.4. даних свідчить, що аденоміоз зустрічається у 54 (60,0%) жінок, які перебувають у незареєстрованому шлюбі та самотніх, це в 3 рази перевищує показники контрольної групи 6 (20,0%) ($p < 0,05$).

Дані про спадкову схильність до різних захворювань відображені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.1.3.

Спадкова обтяженість у обстежуваних груп (n,%)

Захворювання	Основна		Контрольна	
	n	%	n	%
<i>Ендо метріоз різної локалізації</i>	28	31,1	0	0
<i>Лейоміома матки</i>	23	25,5*	3	10,0
<i>Пухлини яєчників</i>	15	16,7*	2	6,66
<i>Пухлини екстрагенітальної локалізації</i>	14	15,5	4	13,3
<i>Спадковість не обтяжена</i>	10	11,1*	21	70,0

Примітка: *- різниця достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Вивчаючи сімейний анамнез, нами встановлено, що у 80 (88,9%) жінок основної групи мали обтяжену спадковість, в той час як в групі контролю лише 9 (30%) жінок ($p < 0,05$). Ендометріоз різної локалізації відмічався у рідних кожної третьої жінки основної групи – 28 (31,1%), та не спостерігалось даної патології у близьких родичів контрольної групи. Проте відсутність чіткої інформації про верифікацію діагнозу «ендометріоз» у родичів не дозволяє свідчити про справжню частоту патологічного процесу. Близькі родичі кожної четвертої пацієнтки основної групи отримували лікування з приводу лейоміоми матки 23 (25,5%), в контрольній групі у 2,5 рази менше – 3 (10,0%). У близьких родичів обстежуваних пацієнток новоутворення яєчників зустрічалися у 15 (16,7%) жінок основної групи, що перевищує показники контрольної групи 2 (6,7%) ($p < 0,05$). Пухлини екстрагенітальної локалізації зустрічалися у рідних основної групи у 14 (15,5%) та контрольної групи у 4 (13,3%) жінок, що не мало статистично достовірної різниці ($p > 0,05$).

Вивчаючи анамнез життя обстежуваних груп жінок, ми з'ясували частоту перенесених захворювань та наявність супутньої екстрагенітальної патології, ці дані представлені в таблиці 3.1.4.

Таблиця 3.1.4.

Перенесені екстрагенітальні захворювання у обстежуваних груп (n,%)

Захворювання	Основна		Контрольна	
	n	%	n	%
<i>Захворювання дихальної системи</i>	42	46,7	9	30,0
<i>Захворювання серцево-судинної системи</i>	22	24,4*	1	3,33
<i>Захворювання шлунково-кишкового тракту</i>	38	42,2*	3	10,0
<i>Захворювання гепатобіліарної системи</i>	38	31,1*	0	0,0
<i>Захворювання сечовидільної системи</i>	14	15,6	2	6,66
<i>Захворювання ендокринної системи</i>	18	20,0	3	10,0

<i>Патологія молочних залоз</i>	14	15,6*	1	3,33
<i>Захворювання крові</i>	6	6,7	0	0,0
<i>Патологія нервової системи</i>	4	4,4	0	0,0

Примітка: *- різниця достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Вивчаючи преморбідний фон, звертає на себе увагу низький індекс здоров'я жінок з аденоміозом у порівнянні з контрольною групою. Як видно із наведених даних у таблиці 3.1.4, майже у кожній другій жінки основної групи спостерігалися захворювання дихальної системи 42 (46,7%), що в 1,5 рази перевищувало показник контрольної групи 9 (30%) ($p < 0,05$). Відзначена висока частота захворювання шлунково-кишкового тракту в 38 (42,2%) жінок основної групи, що статистично достовірно перевищувало показники контрольної групи (10,0%) ($p < 0,05$). Захворювання гепатобіліарної системи спостерігалися у 38 (31,1%) пацієнток з аденоміозом; в той час як у контрольній групі жінок з даною патологією не було. Захворювання серцево-судинної системи відмічалися у 22 (24,4%) обстежених основної групи, що можливо пов'язано зі значною крововтратою, яка характерна цій групі жінок (рясні, тривалі менструації 91,1%) та приводить до порушення гемодинаміки. Даний показник статистично достовірно відрізнявся в контрольній групі та склав 1 (3,3%) ($p < 0,05$).

У кожній п'ятій пацієнтки основної групи спостерігалися захворювання ендокринної системи 18 (20,0%), що вдвічі перевищувало даний показник в контрольній групі 3 (10,0%) ($p < 0,05$).

Захворювання сечовидільної системи спостерігалися у 14 (15,6%) основної та у 2 (6,7%) контрольної групи обстежуваних жінок, що також мало вірогідну достовірну різницю між групами ($p < 0,05$). В основній групі жінок також зустрічалися у 6 (6,7%) захворювання крові та у 4 (4,4%) захворювання нервової системи, в той час як серед жінок контрольної групи даних патологічних процесів не відмічалось.

Вивчаючи анамнез обстежуваних груп, слід зазначити, що 17 (18,9%) пацієнток з аденоміозом мали алергічні реакції до різних побутових факторів та лікарських засобів, це в 6 разів перевищувало показник контрольної групи 1 (3,3%) ($p < 0,05$) та може свідчити про дисфункцію імунної системи.

Отже, низький індекс здоров'я жінок з аденоміозом свідчить про несприятливий фон, на якому розвинулося та прогресувало дане захворювання.

Вивчаючи гінекологічний анамнез, нами проведено аналіз даних про вік настання менархе у обстежуваних груп жінок, що відображені на рисунку 3.1.5

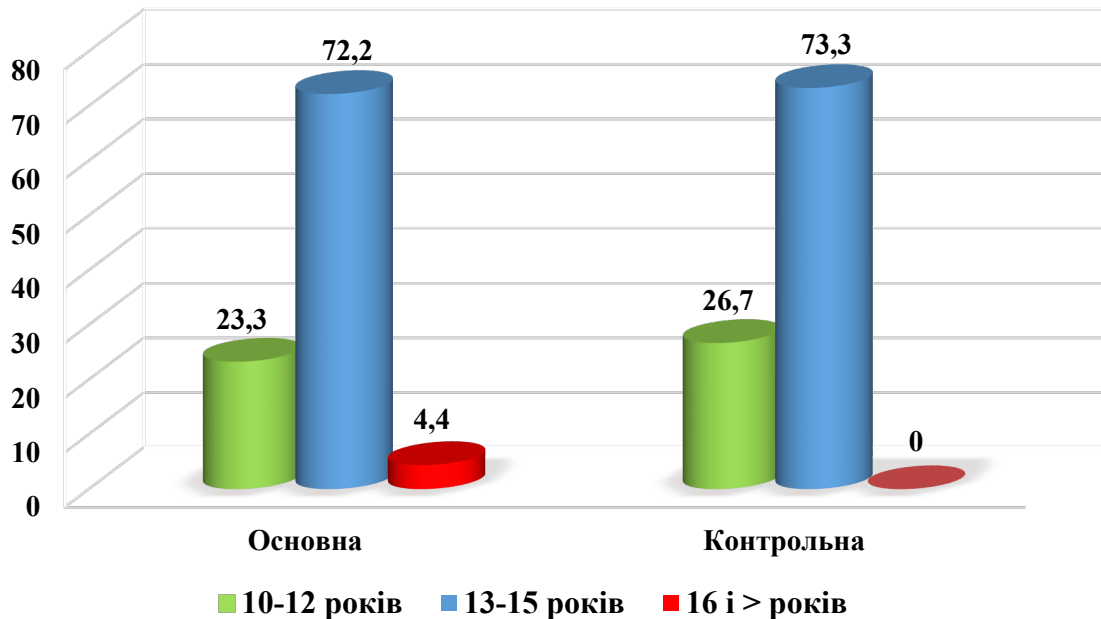


Рис. 3.1.5. Вік настання менархе у обстежуваних жінок (%).

Як видно із представлених даних на рисунку 3.1.5, вік настання менархе склав від 10 до 17 років (в середньому $13,8 \pm 0,9$ років). Аналіз становлення менструального циклу виявив, що перша менструація у 65 (72,2%) жінок основної та у 22 (73,3%) контрольної групи почалася у віці від 13 до 15 років та не мало статистично достовірної різниці між групами ($p > 0,05$). У 4 (4,4%) пацієнток з аденоміозом відмічалася пізнє настання менархе (після 16 років).

Тривалість менструального циклу у жінок основної групи варіювала від 20 до 39 днів (в середньому $28,9 \pm 3,4$ дні). У 58 (64,4%) жінок з аденоміозом

тривалість менструального циклу складала від 26 до 32 днів, у 22 (24,4%) – менструальний цикл в межах 20-26 днів, та у 10 (11,1%) – більше 32 днів. Тривалість менструації склала 6-14 днів, (в середньому $10,9 \pm 1,5$ днів). Тривалість менструації більше 7 днів виявлена у 82 (91,1%) пацієнток, про що свідчать скарги жінок на тривалі та рясні менструації та змусило звернутися до медичного закладу за допомогою з приводу тяжкої менструальної кровотечі.

Тривалість менструального циклу в контрольній групі коливалася в межах від 25 до 33 днів (в середньому $28,2 \pm 2,8$ дні). Тривалість менструації в жінок контрольної перебувала в межах 3-7 днів, в середньому $5,3 \pm 0,8$ днів та статистично достовірно відрізнялася від основної групи ($p < 0,05$).

Проведений аналіз репродуктивної функції у обстежуваних груп жінок представлений у таблиці 3.1.5.

Таблиця 3.1.5.

Характеристика репродуктивної функції у обстежуваних груп (n,%)

Репродуктивна функція	Основна		Контроль	
	n	%	n	%
Пологи: -відсутність -1 -2 -3 та більше	14	15,5	3	10,0
	61	67,8*	10	33,3
	15	16,7*	14	46,7
	1	1,1	3	10,0
Штучні аборти -відсутність -1-2 -3 та більше	20	22,2*	19	63,3
	47	52,2*	9	30,0
	23	25,6*	2	6,7
Самовільні викидні	18	20,0*	2	6,7
Позаматкова вагітність	8	8,9*	0	0,0
Непліддя	24	26,7*	1	0,0

Примітка: * - різниця достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу висока частота 24 (26,7%) непліддя у основної групи жінок, з них первинне – 14 (15,6%), що і спонукало їх до поглибленого обстеження та виявлення причини. Ці дані співпадають з даними літературних джерел, де підтверджується висока частота непліддя (до 50%) у разі ендометріозу [27, 84, 196].

Аналіз даних таблиці 3.1.5 показав, що пологи в анамнезі спостерігалися у 76 (84,4%) жінок основної та у 27 (90,0%) контрольної групи, що не мало статистично-достовірної різниці між групами ($p > 0,05$). Проте, одні пологи в анамнезі були у 61 (67,8%) жінок з аденоміозом, що вдвічі частіше від жінок контрольної групи 10 (33,3%) ($p < 0,05$). Двоє пологів в анамнезі у 15 (16,7%) пацієнток основної та у 14 (46,7%) ($p < 0,05$) контрольної групи; троє та більше пологів у основній та контрольній групах 1 (1,1%) і 3 (10,0%) жінок відповідно, що також мало достовірну різницю між групами ($p < 0,05$).

За результатами нашого дослідження відзначено у 70 (77,8%) жінок з аденоміозом в анамнезі штучні аборти, що вдвічі частіше ніж серед жінок контрольної групи 11 (36,7%) ($p < 0,05$). Відмічена висока частота самовільних переривань вагітності 18 (20,0%) у жінок основної групи, що втричі перевищує показники контрольної групи (6,7%) ($p < 0,05$). Із анамнезу відомо, що 8 (8,9%) жінок основної групи прооперовані з приводу позаматкової вагітності, в контрольній групі даної патології не спостерігалось.

Результати нашого дослідження свідчать, що гінекологічні захворювання мають місце у всіх жінок основної групи, що підтверджує зв'язок обтяженого гінекологічного анамнезу обстежених хворих із розвитком аденоміозу.

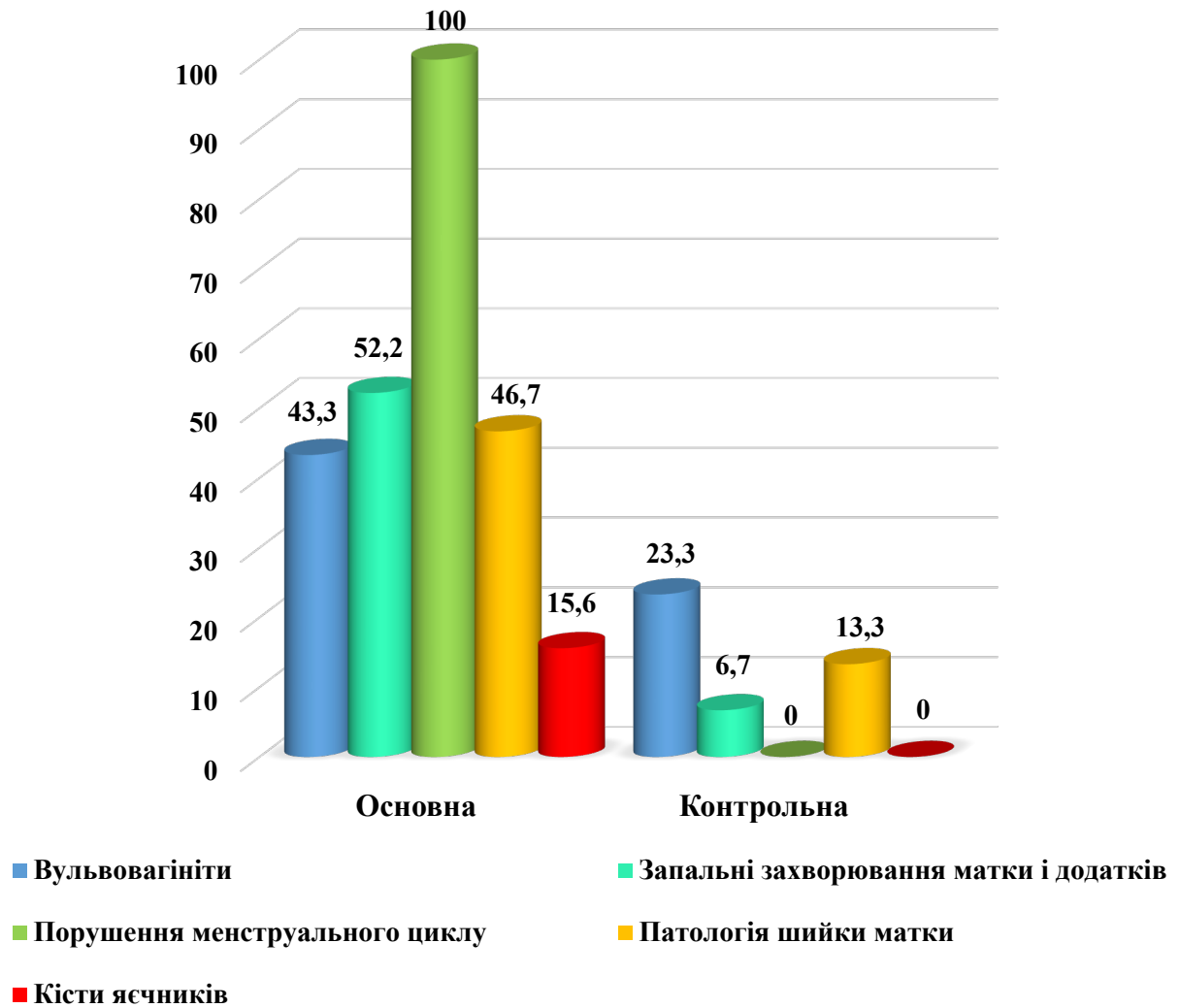


Рис. 3.1.6. Перенесені гінекологічні захворювання (%)

Як видно з представлених на рисунку 3.1.6. даних, найпоширенішою гінекологічною патологією у жінок з аденоміозом є порушення менструального циклу 90 (100,0%), в той час як в контрольній групі даної патології не відмічалось ($p < 0,05$). Гострі та хронічні запальні процеси матки та додатків спостерігалися у 47 (52,2%), що статистично достовірно перевищувало показники контрольної групи 2 (6,7%) ($p < 0,05$). Патологія шийки матки в анамнезі виявлена у 42 (46,7%) жінок з аденоміозом, що втричі перевищувало дані контрольної групи 4 (13,3%) ($p < 0,05$). 32 (76,2%) жінкам основної групи з приводу патології шийки матки проведено оперативне втручання, в той час як жінкам контрольної групи призначене консервативне лікування та динамічне спостереження.

У 14 (15,6%) жінок основної групи в анамнезі виявлені кісти яєчників, з них 8 (57,1%) проведена кістектомія, в контрольній групі даного гінекологічного захворювання не спостерігалось.

У всіх жінок з аденоміозом спостерігалось порушення менструального циклу, які відображені в таблиці 3.1.6. В контрольній групі у всіх жінок нормальний менструальний цикл без патологічних відхилень.

Таблиця 3.1.6.

Порушення менструального циклу в основній групі (n,%).

Симптоми	Основна група	
	n	%
<i>Дисменорея</i>	90	100,0
<i>Тяжкі менструальні кровотечі</i>	82	91,1
<i>Скудні пре- і постменструальні кров'янисті мажучі виділення</i>	67	74,4
<i>Міжменструальні кров'янисті виділення</i>	28	31,1

Аналіз даних таблиці 3.1.6. свідчить, що біль напередодні та під час менструації спостерігалася у всіх 90 (100,0%) жінок з аденоміозом, тяжкі менструальні кровотечі у 82 (91,1%); пре- та постменструальні кров'янисті мажучі виділення спостерігалися у 67 (74,4%) жінок; міжменструальні кров'янисті виділення зі статевих шляхів – у 28 (31,1%) жінок основної групи.

Порушення менструального циклу у обстежуваних жінок з аденоміозом мали поєднаний характер та у більшості випадків розцінювалися як тяжкі. Найчастіше менструальний цикл поєднувався з вираженим больовим синдромом, кровотечею, анемізацією, подовженою тривалістю менструацій, це погіршувало соматичний статус жінки, знижувало працездатність та якість життя. Ці дані свідчать про неповноцінність механізмів регуляції менструального циклу, перш за все гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, що вимагає негайного проведення терапії.

Із проведеного нами аналізу статевого життя обстежуваних груп у 59 (65,5%) жінок основної групи спостерігалася диспареунія, в контрольній групі диспареунії не спостерігалася.

Звертає на себе увагу висока частота внутрішньоматкових гінекологічних втручань у жінок основної групи. За даними літератури, виникаючі зміни в периферичних ланках статевої системи в наслідок травми, можуть сприяти розвитку ендометріозу [31, 102, 194].

Таблиця 3.1.7.

Гінекологічні операції у обстежуваних жінок (n,%)

Захворювання	Основна		Контрольна	
	n	%	n	%
<i>Діатермокоагуляція, діатермоексцизія шийки матки</i>	32	35,6	0	0,0
<i>ЛДВ цервікального каналу та стінок матки</i>	16	17,8	0	0,0
<i>Гістерорезектоскопія</i>	19	21,1	0	0,0
<i>Аборти</i>	70	77,8*	11	36,7
<i>Патологічні пологи (вакуум, щипці)</i>	23	25,6*	2	6,7
<i>Операції на додатках матки</i>	17	18,9	0	0,0
- <i>кістектомія</i>	8	8,9	0	0,0
- <i>коагуляція яєчника</i>	1	1,1	0	0,0
- <i>резекція чи пластика маткових труб</i>	8	8,9	0	0,0
<i>Операції на матці:</i>	27	30,0*	3	10,0
- <i>травма (перфорація) матки</i>	1	1,1	0	0,0
- <i>кесарів розтин</i>	26	28,9*	3	10,0

Примітка: *- різниця достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Як видно із таблиці 3.1.7, 70 (77,8%) жінок основної групи мали переривання вагітності (артифіційні та самовільні аборти), що вдвічі частіше жінок контрольної групи 11 (36,7%) ($p < 0,05$). Лікувально-діагностичне вишкрібання цервікального каналу та стінок матки з приводу аномальних маткових кровотеч мали в анамнезі 16 (17,8%) жінок основної групи та

гістерорезектоскопію 19 (21,1%) жінок цієї ж групи, в контрольній групі дані оперативні втручання не проводились жодній жінці ($p<0,05$).

У 17 (18,9%) жінок з аденоміозом відмічалися оперативні втручання на додатках: кістектомія у 8 (8,9%), коагуляція яєчника (апоплексія) у 1 (1,1%), резекція чи пластика маткової труби у 8 (8,9%) випадках; в контрольній групі даних оперативних втручань не спостерігалось. У кожній четвертій жінки 23 (25,6%) основної групи обстеження відмічався патологічний перебіг пологів (ручна ревізія стінок матки, накладання акушерських щипців, пологовий травматизм матері), що статистично достовірно відрізнялося від даних показників контрольної групи 2 (6,7%) ($p<0,05$). Родорозрішення шляхом операції кесарева розтину проводилося 26 (28,9%) жінкам основної групи дослідження, що втричі перевищувало показник контрольної групи 3 (10,0%) ($p<0,05$). У 3 жінок основної групи кесарів розтин проводився двічі. У 1 (1,1%) жінки з аденоміозом спостерігалось ушивання перфоративного отвору на матці, що виник при проведенні абортів.

Встановлено, що у більшості обстежуваних жінок з аденоміозом захворювання тривале та рецидивуюче, так тривалість захворювання до призначення консервативної гормональної терапії варіювала від декількох місяців до 10 років (в середньому $4,6\pm 1,2$) (рис. 3.1.7).

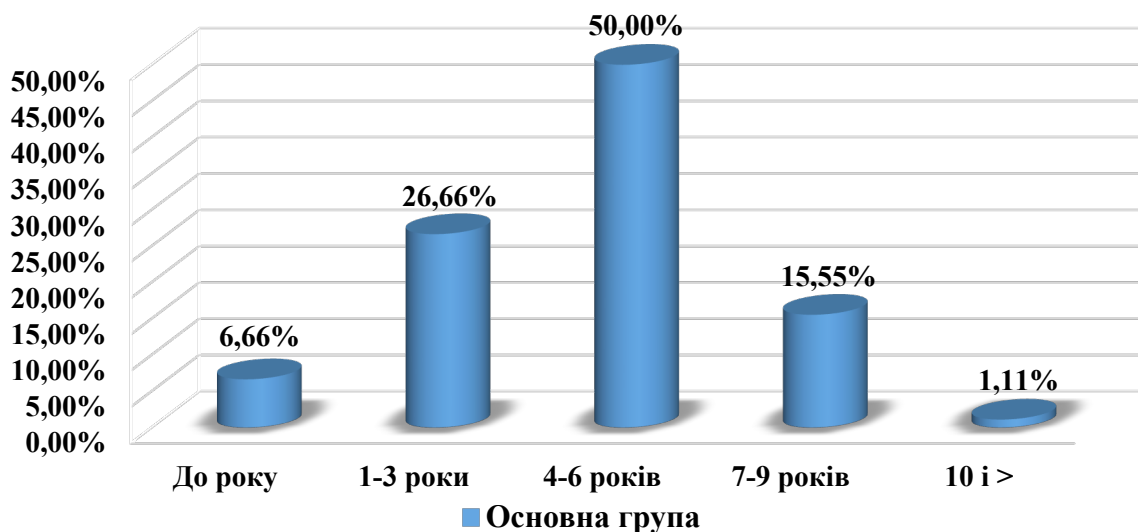


Рис. 3.1.7. Тривалість захворювання на аденоміоз (%).

Як видно з представлених на рисунку 3.7. даних, у 24 (26,7%) жінок з аденоміозом хвороба триває протягом 1-3 років; у 45 (50,0%) – 4-6 років; у 14 (15,6%) – 7-9 років. До року аденоміоз в основній групі діагностовано у 6 (6,7%) жінок та більше 10 років у 1 (1,1%) пацієнтки. Проте, слід зазначити що майже у кожної другої жінки з даною патологією характерні для симптомокомплексу ендометріозу скарги з'явилися на 3-4 роки раніше встановленого діагнозу, що вказує можливо на запізнілу діагностику ендометріозу.

Характерно те, що більшість хворих на аденоміоз пов'язують початок клінічного прояву захворювання з внутрішньоматковими втручаннями у минулому (кесарів розтин, аборти, вишкрібання матки, гістерорезектоскопія, операції на шийці матки).

Важливо відмітити, що 33 (36,7%) обстежених жінок з аденоміозом отримували раніше гормональну терапію з метою корекції і відновлення менструального циклу та профілактики рецидивів хвороби. Дані про проведене раніше лікування наведені на рисунку 3.1.8.

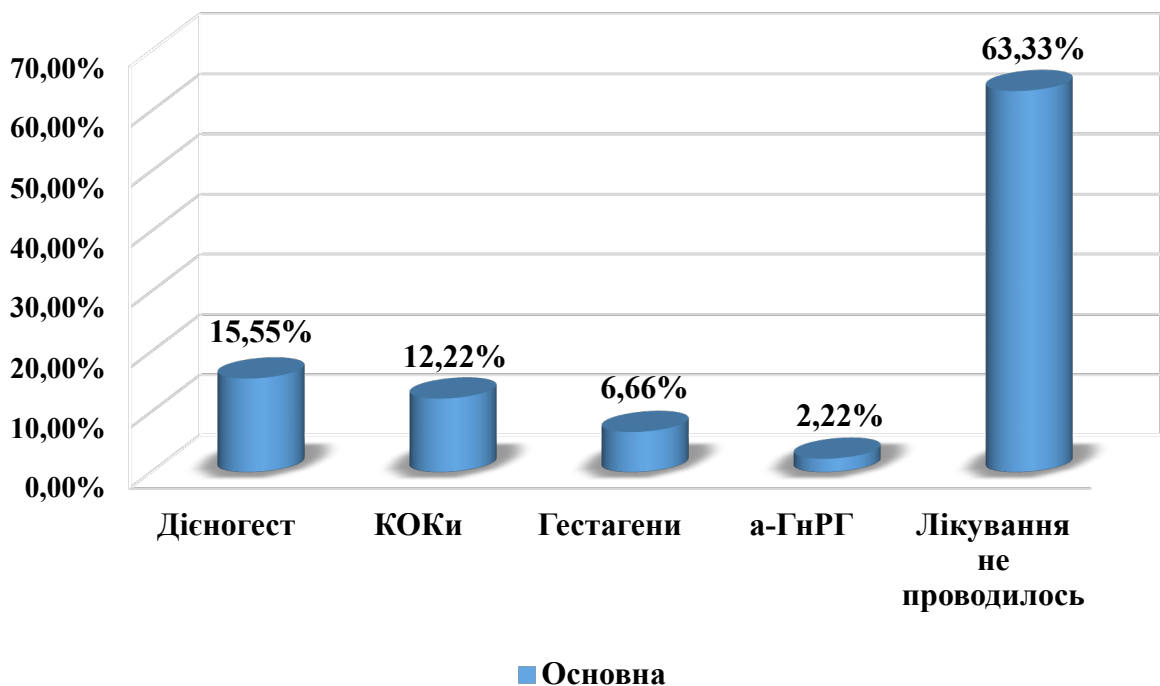


Рис. 3.1.8. Проведена в анамнезі гормонотерапія у жінок з аденоміозом.

За результатами проведених даних встановлено, що препарати з дієногестом приймали у основній обстежуваній групі 14 (15,6%) жінок, комбіновані оральні контрацептиви (КОКи) використовували в минулому 11 (12,2%) жінок, гестагени 6 (6,7%) жінок, агоністи гонадотропін-рилізінг гормону – 2 (2,2%) жінки. Незважаючи на прийом гормональних препаратів в минулому клінічні прояви ендометріозу у обстежуваних нами жінок основної групи досить виражені, це свідчить про рецидивування даної хвороби, що і підтверджує літературні дані – частота рецидивів ендометріозу 20-40% [33,174].

3.2. Гінекологічне дослідження та визначення біоцинозу статевих шляхів у жінок з аденоміозом

При проведенні бімануального гінекологічного обстеження жінкам обстежуваних груп, спостерігалася значна варіабельність розмірів матки (рис. 3.2.1). Лише у 8 (8,9%) жінок основної групи нормальні розміри матки, в той час як у контрольній групі даний показник склав 30 (100,0%) ($p < 0,05$).

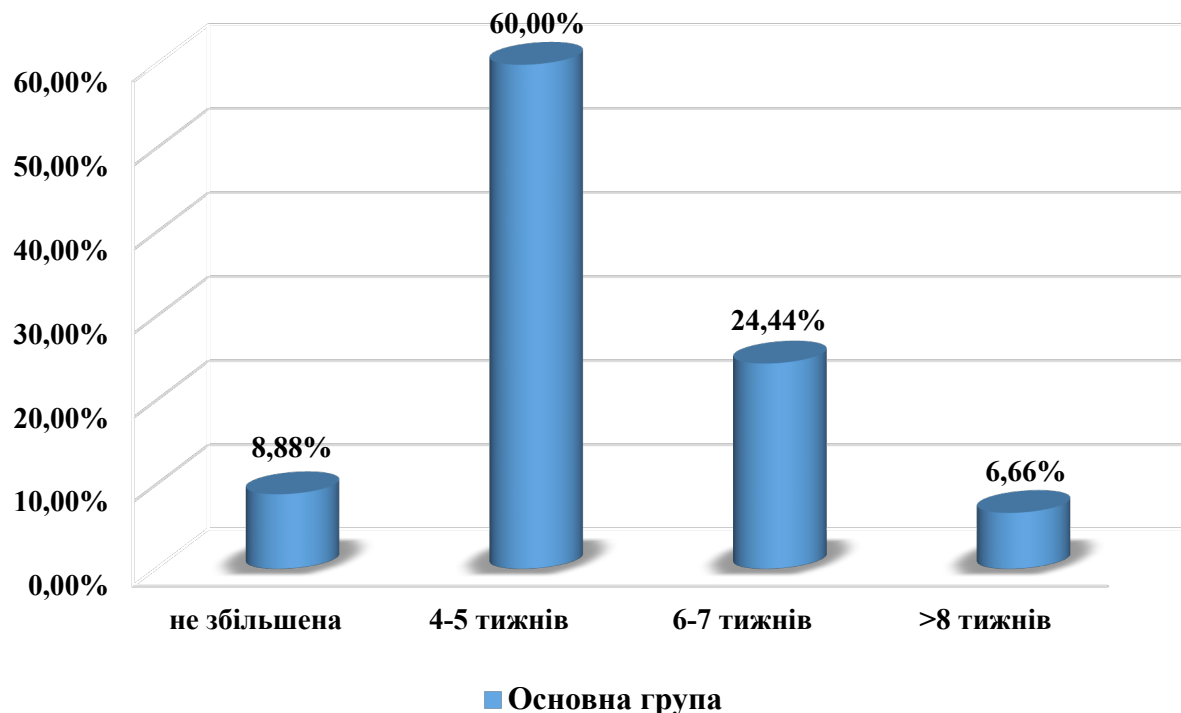


Рис. 3.2.1. Розмір матки у жінок репродуктивного віку при аденоміозі.

Як видно з представлених на рисунку 3.2.1. даних, збільшення матки, що відповідає 4-5 тижневій вагітності, виявлено у 54 (60,0%) обстежуваних хворих. У 22 (24,4%) пацієнток матка відповідала 6-7 тижневій вагітності, більше 8 тижнів вагітності – у 6 (6,7%) хворих на аденоміоз.

При дослідженні піхвових мазків у всіх обстежуваних контрольної групи виявлено II ступінь чистоти піхви, цитологічні дослідження піхвового вмісту відповідали I типу за класифікацією Папаніколау.

Серед основної групи 27 (30,0%) жінок з аденоміозом мала скарги на зміну характеру виділень, неприємний запах та виявлено III-IV ступінь чистоти. Цим жінкам проведено ретельне визначення біоценозу піхви та корекція виявлених порушень. У 23 (85,2%) жінок відзначено третій ступінь чистоти піхвового вмісту, у 4 (14,8%) четвертий ступінь (табл. 3.2.1). У половини обстежених встановлювалась наявність грибів роду *Candida albicans* – 13 (48,1%), у кожної четвертої – 6 (22,2%) – наявність «ключових клітин», що стало підставою для встановлення діагнозів вагінальний кандидоз та бактеріальний вагіноз.

Таблиця 3.2.1

Мікроскопія піхвових виділень (абс.ч.,%)

Показник	Значення показника (n = 27)
Велика кількість епітеліальних клітин	
Лейкоцити:	
поодинокі	0 (0,0)
до 20 в полі зору	0 (0,0)
½ поля зору	23 (85,2)
усе поле зору	4 (14,8)
Мікрофлора	
Грампозитивні палички	18 (66,7)
Грамнегативні палички	9 (33,3)
Грампозитивні коки	10 (37,0)
Гриби роду <i>Candida</i>	13 (48,1)
«Ключові клітини»	6 (22,2)
Змішана флора	20 (74,1)

Виявлені особливості під час бактеріоскопічного обстеження, стали підставою для поглибленого культурального дослідження піхвових виділень методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Отримані результати поглибленого культурального дослідження піхвових виділень методом ПЛР (табл. 3.2.2), засвідчували наявність *Staphylococcus epidermidis* – 7 (25,9%) та *Escherichia coli* – 6 (22,2%) у кожної четвертої вагітної, *Enterococcus faecalis* – 9 (33,3%) у кожної третьої вагітної, *Candida albicans* – 13 (48,1%) у половини обстежених. Якісне дослідження встановило, що концентрації даних мікроорганізмів перевищували допустиму норму: *Staphylococcus epidermidis* – $\lg 4,53 \pm 0,3$ КУО/мл, *Escherichia coli* – $\lg 4,42 \pm 0,3$ КУО/мл, *Enterococcus faecalis* – $\lg 3,57 \pm 0,4$ КУО/мл, *Candida albicans* – $\lg 4,33 \pm 0,4$ КУО/мл, що з нашої точки зору вимагало призначення відповідної місцевої терапії.

Таблиця 3.2.2

Кількісні та якісні показники піхвової виділень (абс., %, $\lg$ КУО/мл)

Показник	Значення показника (n = 27)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7(25,9) $4,53 \pm 0,3$
<i>Enterococcus faecalis</i>	9 (33,3) $3,57 \pm 0,4$
<i>Streptococcus viridans</i>	0 (0,0) 0 (0,0)
<i>Escherichia coli</i>	6 (22,2) $4,42 \pm 0,3$
<i>Bacteroides fragilis</i>	0 (0,0) 0 (0,0)
<i>Atopobium vaginae</i>	0 (0,0) 0 (0,0)
<i>Candida albicans</i>	13 (48,1) $4,33 \pm 0,4$
<i>Peptococcus anaerobic</i>	0 (0,0) 0 (0,0)
<i>Peptostreptococcus anaerobic</i>	0 (0,0) 0 (0,0)
<i>Prevotella bivia</i>	0 (0,0) 0 (0,0)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	0 (0,0)

	0 (0,0)
--	---------

Призначення місцевої санації статевих шляхів покращило біоценоз піхви, після лікування у всіх 27 (100,0%) жінок зареєстрований біоценоз піхви, що відповідав другому ступню чистоти.

Таким чином, ретельне обстеження піхвового біоценозу у жінок з аденоміозом, встановлювало третій ступінь чистоти піхвового мазка із переважанням умовно-патогенної мікрофлори та грибів роду *Candida albicans*.

Проведений клініко-статистичний аналіз обстежуваних груп дозволив визначити можливі фактори ризику розвитку аденоміозу у жінок репродуктивного віку: у 88,9% жінок обтяжена спадковість; супутня екстрагенітальна патологія: захворювання дихальної системи у 46,7% жінок, захворювання шлунково-кишкового тракту у 42,2%; порушення менструального циклу (100%) та зниження генеративної і статеві функції (диспареунія 65,5%) в жінок основної групи; обтяжений гінекологічний анамнез: вульвовагініти 43,3%, запальні процеси матки і додатків 52,2%, патологія шийки матки 46,7%, кісти яєчників 8,9%; штучні аборти 77,8%, самовільне переривання вагітності 20,0%, позаматкова вагітність 8,9%; внутрішньоматкові оперативні втручання: вишкрібання порожнини матки 17,8%, гістерорезектоскопія 21,1%, патологічні пологи (ручна ревізія стінок матки, накладання акушерських щипців, пологовий травматизм матері) 25,6%, операції на матці 30%, операції на додатках 18,9%, операції на шийці матки 35,6%.

Проведені дослідження показали, що у 27 (30,0%) пацієнток основної групи виявлено III-IV ступінь чистоти. Отримані дані свідчать про те, що аденоміоз перебігає на тлі порушеного мікробіоценозу геніталій. Виявлені мікробні асоціації здатні призводити до змін фізико-хімічних властивостей і рН виділень урогенітальної сфери з подальшим можливим проникненням у порожнину матки.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. В.О. Бенюк, В.В. Курочка, К.І. Сусак. Фактори ризику аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Український журнал «Здоров'я жінки» №3(172).- 2024. С. 12-17. doi: 10.15574/HW.2024.172.12
2. Сусак К.І., Курочка В.В., Бенюк В.О., Диндар О.А., Олюніна Н.С., Комар В.М. Клініко-анамнестичні аспекти аденоміозу. Репродуктивне здоров'я жінки. №5 (84). 2025. С. 99-104. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337958>

РОЗДІЛ 4.

СТАН ГОМЕОСТАЗУ У ЖІНОК З АДЕНОМІОЗОМ.

4.1 Визначення об'єму менструальної крововтрати.

Об'єм менструальної крововтрати у жінок основної та контрольної груп проводили шляхом підрахунку балів в заповнених піктограмах протягом одного менструального циклу.

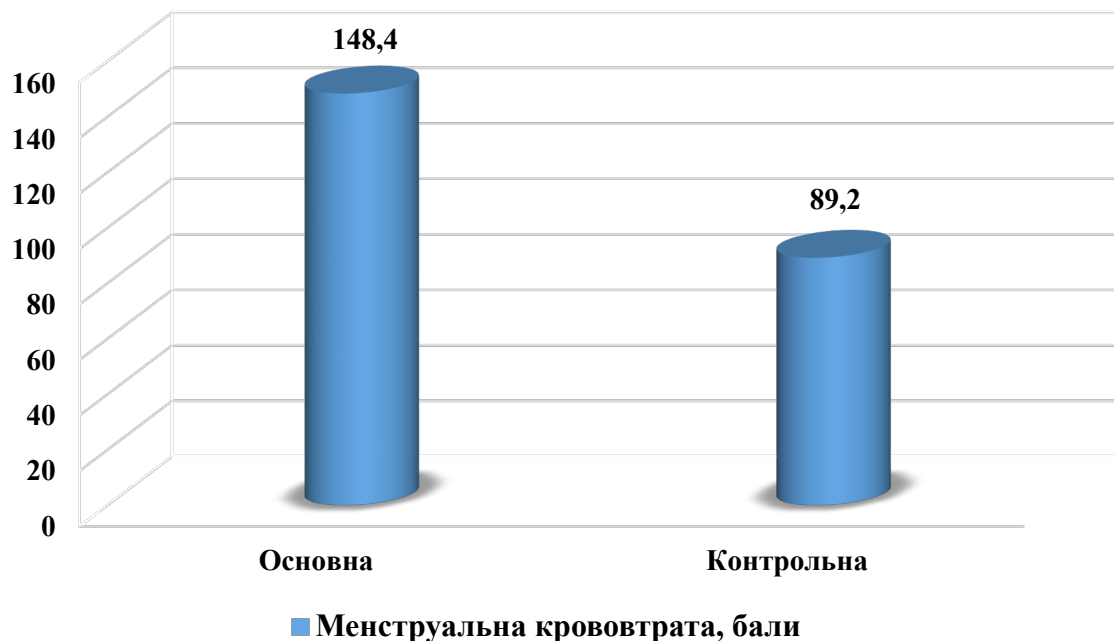


Рис. 4.1. Об'єм менструальної крововтрати у обстежуваних жінок

У жінок з аденоміозом об'єм щомісячної менструальної крововтрати достовірно перевищував показники контрольної групи. В основній групі він склав $148,4 \pm 3,6$ бали, що в 1,7 рази перевищує показник контрольної групи $89,2 \pm 2,9$ балів ($p < 0,05$).

Надмірна менструальна крововтрата являється однією з причин розвитку залізодефіцитної анемії, а наявність у більшості пацієнток надмірної крововтрати впливає на показники гемостазу.

4.2 Рівень анемізації та гемостазу у жінок з аденоміозом.

Проведені дослідження показали, що у 72 (80,0%) жінок з аденоміозом рівень гемоглобіну був нижче 110 г/л, у групі контролю – лише у 2 (6,7%)

жінок ($p < 0,05$). У 28 (31,1%) пацієнток основної групи відмічалась залізодефіцитна анемія легкого ступеню, у 36 (40,0%) - середнього ступеню важкості та у 6 (6,7%) – тяжкого ступеню, на відміну від контрольної групи, де показники гемоглобіну у 28 (93,3%) жінок коливалися в межах норми (рис. 4.2.1).

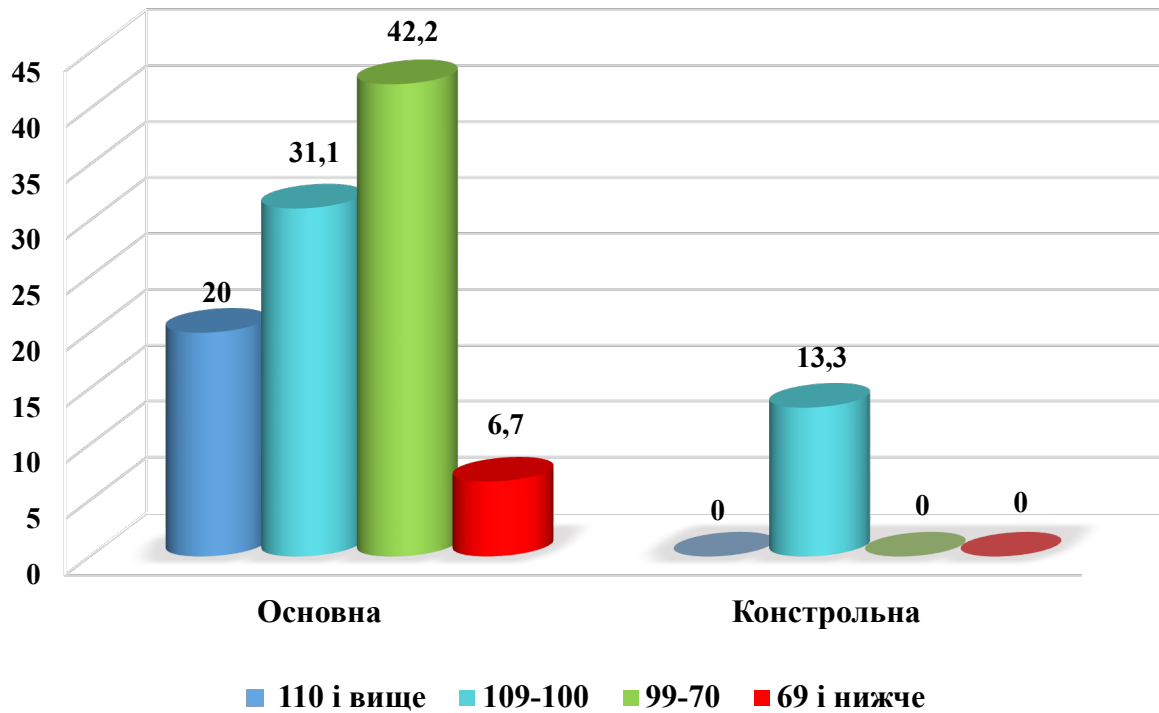


Рис. 4.2.1. Показники вихідного рівня гемоглобіну у жінок з аденоміозом.

У пацієнток з аденоміозом перед початком терапії зниження рівня сироваткового феритину нижче 10,0 нг/мл відмічено у 77 (85,5%) та сироваткового заліза нижче 9,0 мкмоль/л – у 72 (80,0%) хворих, що вказує на виснаження загальних запасів заліза (рис. 4.2.2. та 4.2.3).

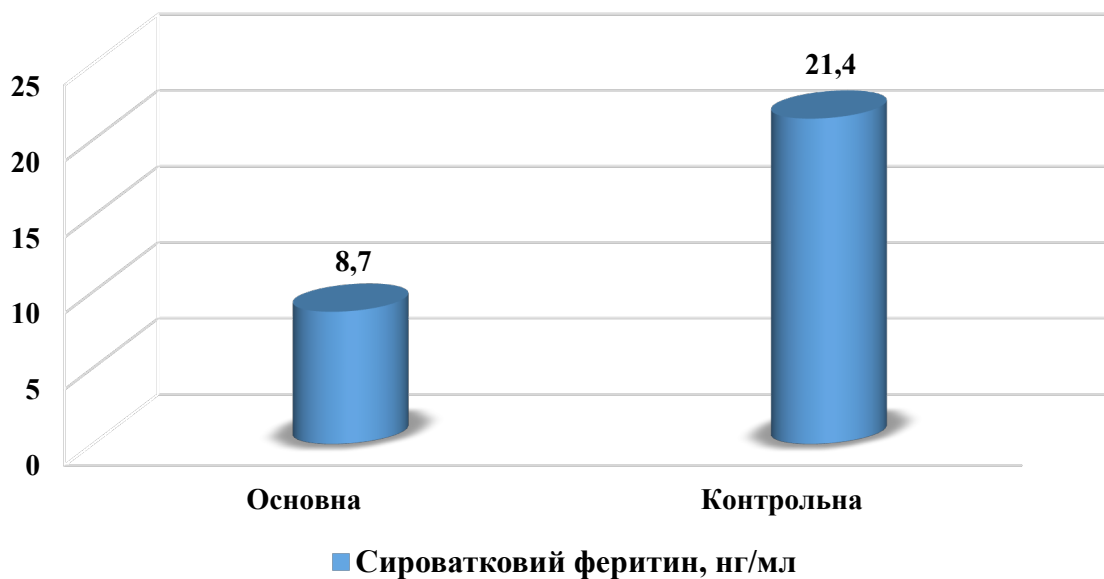


Рис. 4.2.2 Показники вихідного рівня сироваткового феритину у жінок з аденоміозом.

Виявлені статистично достовірно відмінності рівня сироваткового феритину у основній та контрольній групах: в основній групі $8,7 \pm 1,4$ нг/мл та в контрольній - $21,4 \pm 2,0$ нг/мл, що в 2,5 рази перевищує показник жінок з аденоміозом ($p < 0,05$).

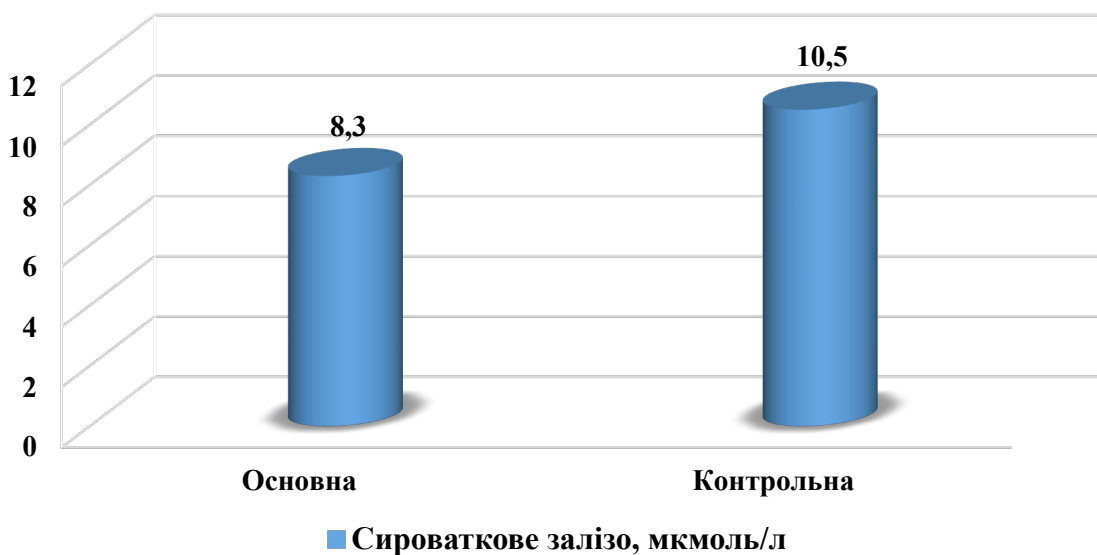


Рис. 4.2.3 Показники вихідного рівня сироваткового заліза у обстежуваних жінок.

У жінок з аденоміозом середній рівень сироваткового заліза склав $8,3 \pm 1,7$ мкмоль/л, що в 1,3 рази нижче даного показника в контрольній групі ($10,5 \pm 1,5$ мкмоль/л) ($p < 0,05$).

Перед початком терапії виявлений зворотно-пропорційний кореляційний зв'язок між об'ємом крововтрати, показниками гемоглобіну та сироваткового феритину, котрий чітко простежувався у разі аденоміозу: зростання об'єму крововтрати ($148,4 \pm 3,6$ бали) та зниження показників гемоглобіну нижче 110 г/л у 88,9% жінок та феритину $8,7 \pm 1,4$ нг/мг.

Вивчення параметрів гемостазіограми до початку проведеної терапії та в процесі лікування, залишаються актуальними. проведено оцінку часу згортання крові, визначення кількості фібриногену, протромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) у жінок з аденоміозом та здоровим жінкам контрольної групи. Дані про показники гемостазіограми наведені в таблиці 4.2.1.

Таблиця 4.2.1.

Гемостазіограма.

Клінічні групи	Фібриноген, г/л	Протромбіновий час, сек.	Час згортання, хв.	АЧТЧ, сек.
Основна	$3,3 \pm 0,46$	$17,1 \pm 1,52$	$7,4 \pm 1,25$	$32,7 \pm 3,64$
Контрольна	$3,7 \pm 0,51$	$18,6 \pm 1,38$	$7,68 \pm 1,37$	$30,6 \pm 9,32$

Примітка: статистично достовірних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$)

До початку терапії отримані наступні результати: середні показники концентрації фібриногену склали $3,3 \pm 0,46$ г/л у основній та $3,7 \pm 0,51$ г/л у контрольній групі ($p > 0,05$); протромбіновий час в основній групі склав $17,1 \pm 1,52$ сек., у контрольній – $18,6 \pm 1,38$ сек. ($p > 0,05$); час згортання крові: основна група – $7,4 \pm 1,25$ хв. та контрольна – $7,68 \pm 1,37$ хв. ($p > 0,05$); АЧТЧ пацієток основної групи – $32,7 \pm 3,64$, контрольної – $30,6 \pm 9,32$ сек. ($p > 0,05$). Як видно із наведених в таблиці даних статистично достовірних відмінностей

вихідних параметрів гемостазиограми у обстежуваних груп не виявлено ($p>0,05$).

Таким чином, наявність надмірних менструальних кровотеч у пацієнток з аденоміозом приводить до анемізації та виснаження загальних запасів заліза в організмі.

4.3 Особливості обміну речовини хворих з аденоміозом.

Важливе значення має стан ліпідного обміну при проведенні гормональної терапії, оскільки гормональні препарати можуть негативно впливати на ліпідний спектр. У зв'язку з цим, проведено аналіз рівня загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) та коефіцієнта атерогенності (КА) до лікування та в динаміці гормонотерапії у жінок з аденоміозом. Вихідні показники ліпідограми наведені на рисунку 4.3.1.

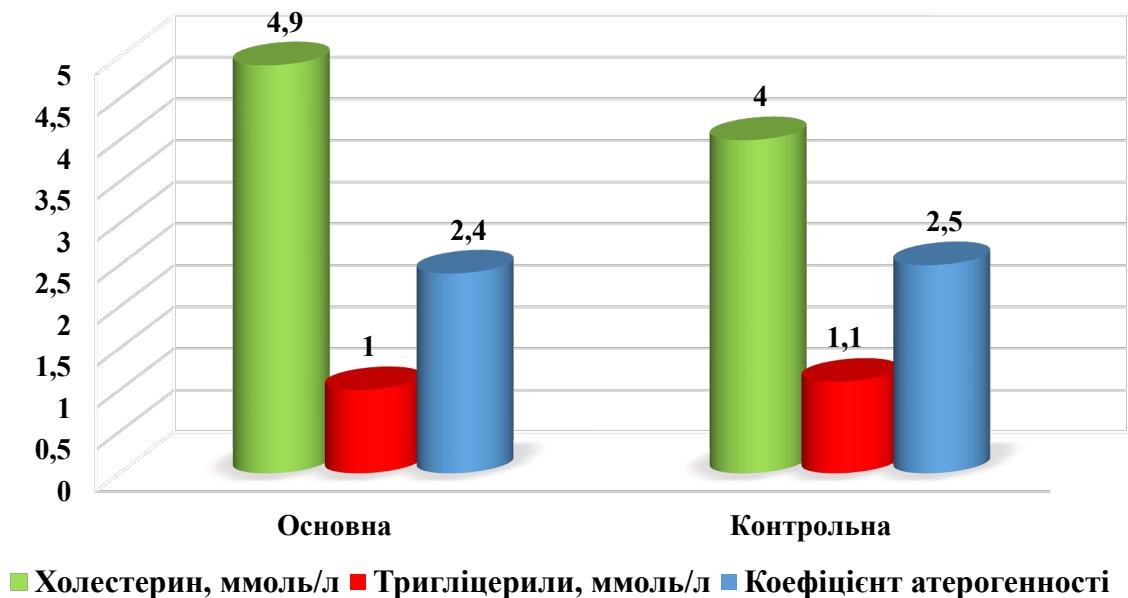


Рис. 4.3.1. Показники ліпідограми у жінок з аденоміозом.

Середні показники рівня загального холестерину, ТГ, КА, у основній та контрольній групах статистично не відрізнялись ($p>0,05$).

Як видно із представлених даних (рис. 4.3.1), найбільший рівень холестерину відмічався в групі жінок з аденоміозом $4,9 \pm 0,76$ ммоль/л, але

залишався в межах нормативних значень. Статистичних достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою не виявлено ($p>0,05$).

Вихідний рівень ТГ у сироватці крові склав: у основній групі $1,0\pm0,25$ ммоль/л, у контрольній – $1,1\pm0,24$ ммоль/л. Дані показники не перевищували нормативних значень і різниця між групами статистично не достовірна ($p>0,05$).

Результати вивчення КА перед проведенням терапії показали, що рівень КА склав у основній групі $2,4\pm0,13$, у контрольній – $2,5\pm0,14$. Дані показники не перевищували норми і достовірно не відрізнялися між групами ($p>0,05$).

4.4 Особливості гормонального гомеостазу у жінок з аденоміозом

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарної системи оцінювали за даними рівнів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (Прл) у динаміці менструального циклу у фолікулінову фазу, перiovуляторний період та лютеїнову фазу у жінок обстежуваних груп. Про функціональний стан яєчників свідчили показники естрадіола та прогестерона, які були визначені в ті ж фази менструального циклу. Для оцінки діяльності щитоподібної залози визначали рівень тиреотропного гормону (ТТГ) та вільну фракцію тироксину (Т4).

Виявлені коливання гормонів протягом менструального циклу у контрольній групі характерні для нормального менструального циклу. Отримані результати гормонального обстеження жінок з аденоміозом, представлені в таблиці 4.4.1, вказують на істотні зміни гонадотропної функції гіпофізу та стероїдогенезу гонад. Спостерігається достовірне збільшення середнього вмісту гонадотропних гормонів порівняно з показниками групи контролю протягом менструального циклу ($p<0,05$).

Як видно в таблиці 4.4.1 рівень ФСГ у жінок з аденоміозом циклічно змінювався протягом менструального циклу, але достовірно перевищував показники групи контролю ($p<0,05$). Середня концентрація ФСГ у жінок з

аденоміозом перевищувала даний показник здорових жінок у 1,4 рази і складала відповідно $8,26 \pm 0,75$ та $6,09 \pm 0,61$ мМО/л ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4.1.

Показники гіпофізарних та статевих гормонів у обстежуваних жінок у залежності від фази менструального циклу.

Група	Фаза МЦ	ФСГ (мМО/л)	ЛГ (мМО/л)	Прл (мкМО/мл)	Е2 (нмоль/л)	П (нмоль/л)
Основна	фолікулінова	$6,03 \pm 0,81$	$8,55 \pm 0,30^*$	$206,00 \pm 11,31$	$0,88 \pm 0,05^*$	$1,89 \pm 0,20^*$
	преовуляторна	$11,70 \pm 0,62^*$	$12,68 \pm 0,39^*$	$438,50 \pm 17,19$	$1,14 \pm 0,08^*$	$1,86 \pm 0,31^*$
	лютеїнова	$7,05 \pm 0,83^*$	$4,88 \pm 0,22^*$	$247,25 \pm 6,29$	$0,76 \pm 0,07^*$	$19,08 \pm 1,49^*$
Контроль	фолікулінова	$5,32 \pm 1,12$	$2,47 \pm 0,85$	$211,08 \pm 9,48$	$0,29 \pm 0,07$	$1,83 \pm 0,22$
	преовуляторна	$10,21 \pm 0,29$	$9,85 \pm 0,42$	$433,46 \pm 10,27$	$0,92 \pm 0,04$	$9,18 \pm 0,35$
	лютеїнова	$2,74 \pm 0,42$	$2,81 \pm 0,34$	$237,64 \pm 8,17$	$0,53 \pm 0,04$	$24,97 \pm 0,44$

Примітка:* – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$)

Секреція ЛГ характеризувалась вираженим порушенням ритму і рівня циклічної і базальної секреції. Циклічність секреції гормону зберігалась, але середній рівень базальної секреції ЛГ $8,7 \pm 0,3$ мМО/л достовірно вищий ($p < 0,05$) від показників здорових жінок у 1,7 рази ($5,04 \pm 0,53$ мМО/л). Підвищення вмісту ЛГ спостерігали у всі фази менструального циклу, але найбільш виражене – у I фазу, коли рівень ЛГ перевищував показник здорових жінок у 3,5 разів і становив $8,55 \pm 0,3$ мМО/л. Крім овуляторного піку в секреції ЛГ у хворих з аденоміозом спостерігались додаткові піки ЛГ як у I так і II фази менструального циклу, що перевищували овуляторні показники вмісту гормону. Встановлено, що рівень ЛГ у жінок з аденоміозом достовірно вищий від даних показників контрольної групи протягом менструального циклу ($p < 0,05$).

Під час вивчення вмісту Прл не виявлено статистично достовірних відмінностей секреції у обстежуваних груп жінок: середній вміст Прл перебував в межах норми і склав у основній групі $295,9 \pm 11,59$ мкМО/мл, в контрольній - $294,1 \pm 9,3$ мкМО/мл ($p > 0,05$).

За отриманими нами результатами спостерігали вірогідне зростання естрадіолу (E2) як у I, так і II фазу менструального циклу у жінок з аденоміозом у порівнянні з контрольною групою: середній вміст E2 у хворих основної групи у 1,6 рази перевищував рівень здорових жінок і склав відповідно $0,93 \pm 0,06$ нмоль/л та $0,58 \pm 0,05$ нмоль/л ($p < 0,05$). Протягом менструального циклу констатовано не тільки значне збільшення середньої концентрації E2, але й порушення динаміки рівня гормону. У I фазу менструального циклу у разі аденоміозу рівень E2 у 3 рази перевищував показник контрольної групи і його вміст дорівнював $0,88 \pm 0,05$ нмоль/л. У період овуляції у хворих основної групи, як і у здорових жінок, вміст E2 збільшувався, але пікові значення у порівнянні з вмістом E2 у I фазу менструального циклу були менш вираженими – лише у 1,3 рази, ніж у групі контролю – у 3,2 рази. Середній рівень E2 у період овуляції у разі аденоміозу склав $1,14 \pm 0,08$ нмоль/л, що у 1,2 рази більше рівня E2 здорових жінок ($0,92 \pm 0,04$ нмоль/л). У лютеїнову фазу менструального циклу вміст E2 знижувався, проте гіперестрогенемія зберігалась і рівень E2 ($0,76 \pm 0,07$ нмоль/л) у жінок з аденоміозом в 1,4 рази перевищував рівень гормону жінок контрольної групи - $0,53 \pm 0,04$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Під час дослідження вмісту прогестерону (П) у жінок з аденоміозом встановлено, що середній показник гормону у 1,6 разів нижчий, ніж у групі здорових жінок і склав $7,6 \pm 0,66$ нмоль/л ($p < 0,05$). Протягом менструального циклу продукція П у основній групі зберігала характерні для здорових жінок закономірності ритму секреції гормону – вміст П підвищувався в овуляторний пік і зростав у лютеїнову фазу. Але ступінь збільшення П у основній групі не відповідала збільшенню П у здорових жінок і була значно нижчою. У результаті цього середній вміст П в період овуляції у хворих основної групи був меншим ($1,86 \pm 0,31$ нмоль/л) від показника контрольної групи у 4,9 рази ($9,18 \pm 0,35$ нмоль/л), а у лютеїнову фазу менструального циклу – у 1,3 рази, що склало $19,08 \pm 1,49$ нмоль/л та $24,97 \pm 0,44$ нмоль/л відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, аналіз результатів дослідження свідчать про істотну дисфункцію ГТЯС у жінок з аденоміозом, що характеризується порушенням синтезу гонадотропних та статевих гормонів зі зміною їх рівня та ритму виділення. Для них характерна гіперпродукція гонадотропних гормонів з підвищенням рівня базальної та циклічної секреції, гіперестрогенемія протягом усього менструального циклу та відносна (I фаза менструального циклу) чи абсолютна (II фаза менструального циклу) гіпопрогестеронемія. Наші дослідження показали, що вираженість гормональних зсувів залежить від функціонального стану процесу.

Нами проаналізована функція щитоподібної залози у здорових жінок та при аденоміозі. Вивчено вміст тиреотропного гормону та вільного тироксину у даній категорії жінок (рис. 4.4.1).

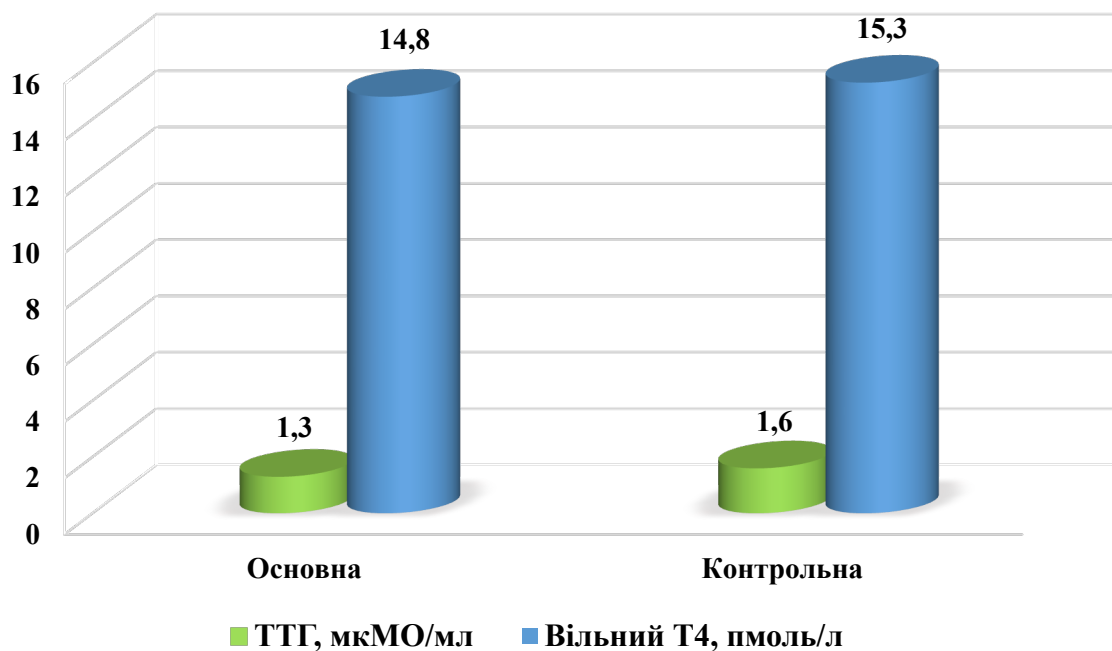


Рис. 4.4.1. Рівень ТТГ та Т4 у обстежуваних жінок.

Як видно із представлених даних, рівень ТТГ ($1,3 \pm 0,2$ мкМО/мл) та вільного Т4 ($14,8 \pm 0,6$ пмоль/л) у жінок з аденоміозом були в межах норми і статистично достовірних розбіжностей з контрольною групою не встановлено - $1,6 \pm 0,3$ мкМО/мл та $15,3 \pm 0,8$ пмоль/л ($p > 0,05$).

4.5. Роль онкомаркерів у діагностиці аденоміозу

Всім жінкам основної та контрольної групи визначали концентрацію онкомаркерів крові СА-125, СА-19-9, РЕА (рис. 4.5.1).

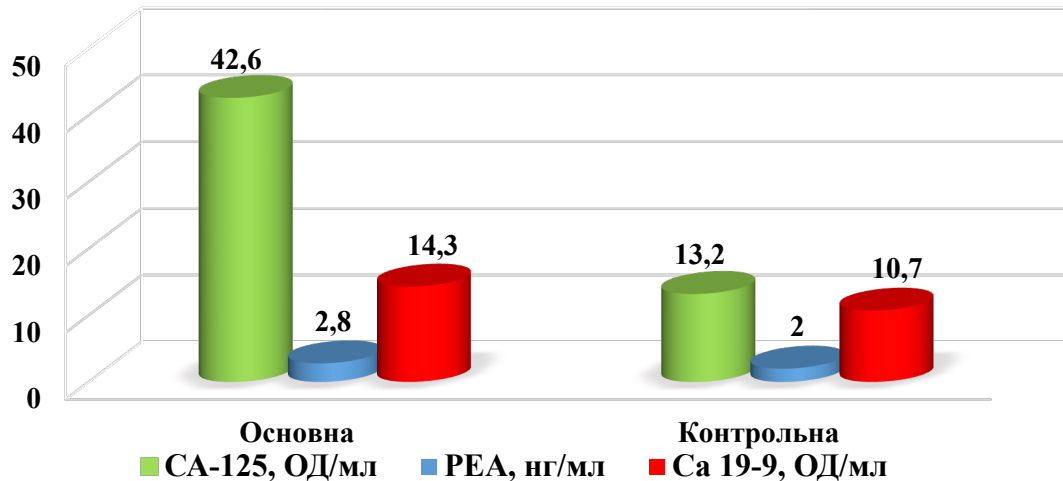


Рис. 4.5.1. Концентрація онкомаркерів у жінок з аденоміозом.

Аналіз отриманих результатів (рис. 4.5.1) показав, що середній рівень СА-125 в жінок з аденоміозом склав $42,6 \pm 3,53$ ОД/мл і в 3,2 рази перевищував даний показник контрольної групи $13,2 \pm 2,84$ ($p < 0,05$). У 61 (67,7%) жінки основної групи онкомаркер СА-125 перевищував нормативні значення (до 35 ОД/мл).

Рівень РЕА та СА 19-9 достовірно не відрізнялися в основній та контрольній групах ($p > 0,05$). Показники РЕА – $2,8 \pm 0,4$ нг/мл та СА 19-9 – $14,3 \pm 3,9$ ОД/мл у пацієток з аденоміозом дещо перевищували відповідні значення контрольної групи ($2,0 \pm 0,6$ нг/мл та $10,7 \pm 3,4$ ОД/мл) ($p > 0,05$), проте залишалися в межах норми (до 5,5 нг/мл та до 34 ОД/мл).

Таким чином, найбільш показовим тестом при аденоміозі являється СА-125. У нашому дослідженні ми використовуємо даний онкомаркер при динамічному контролі ефективності проведеної терапії.

4.6 Стан цитотоксичної активності у жінок репродуктивного віку з аденоміозом.

Нами проведено вивчення ролі імунної системи в патогенезі аденоміозу, у жінок репродуктивного віку шляхом оцінки цитотоксичної активності НК-клітин, оскільки цей компонент визначає її надзорні функції. Дані про імунний статус жінок обстежуваних груп представлені на рисунку 4.6.1.

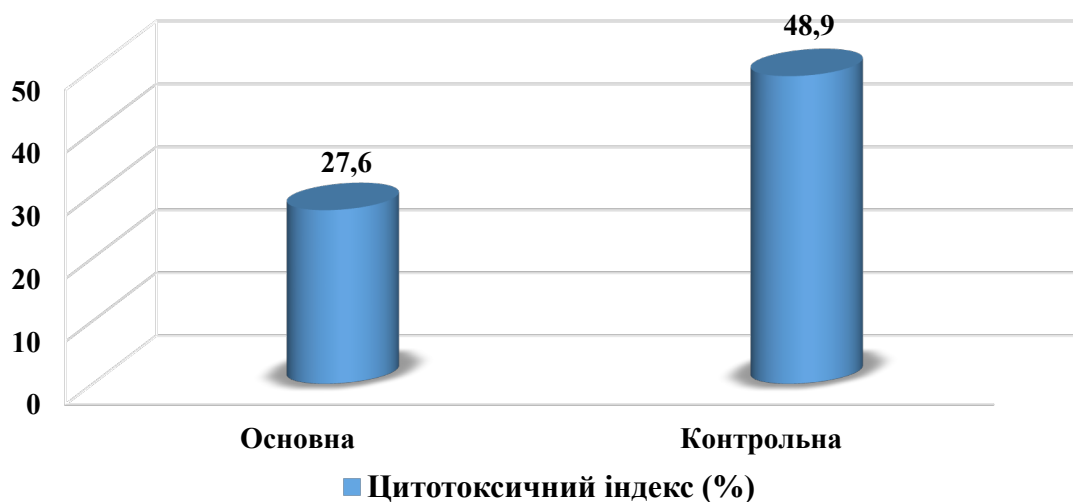


Рис. 4.6.1. Цитотоксичний індекс НК-клітин у жінок з аденоміозом.

Як видно із представлених на рисунку 4.6.1 даних, у жінок контрольної групи показники цитотоксичного індексу НК-клітин перебували в межах норми і склали $48,9 \pm 2,4\%$. У жінок з аденоміозом відмічається порушення імунної системи, про що свідчить низький цитотоксичний індекс НК-клітин – $27,6 \pm 2,0\%$, що 1,8 рази нижче показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Проведений аналіз цитотоксичної активності НК-клітин свідчить про зниження імунного статусу у жінок з аденоміозом.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Бенюк В.О., Курочка В.В., Сусак К.І., Друпп Ю.Г., Бала О.О. Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Репродуктивне здоров'я жінки. №7 (62). 2022. С. 10-13. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272464>

2. V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, K.I. Susak, Yu.G. Drupp, O.O. Bala Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis. Reproductive health of woman. №7 (62). 2022. С.6-9. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272463>

3. Курочка В.В., Сусак К.І. Безпечна діагностика гормонального гомеостазу у жінок з аденоміозом. Український науково-медичний журнал №3 (156). Науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2025 року», м. Київ 17 вересня 2025 року. - С. 45-46. <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/561/500>

РОЗДІЛ 5

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДО- І МІОМЕТРІЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З АДЕНОМІОЗОМ

5.1. Ультразвукова характеристика аденоміозу.

Для діагностики аденоміозу, контролю за розмірами матки та змінами її структурного стану в процесі динамічного спостереження у нашому дослідженні використовували ультразвукове сканування. УЗД виконано 90 жінкам основної групи з аденоміозом та 30 жінкам з контрольної групи.

При УЗД обов'язково враховували характерні ехоскопічні критерії аденоміозу. За рахунок транспіхвового датчика досягалась оптимальна візуалізація структури матки з можливістю виявляти ендометріюїдні гетеротопії розмірами 1-2 мм і більше. Ехографічна діагностика аденоміозу проводилася на 6-7 та 22-24 дні менструального циклу.

У жінок контрольної групи при проведенні УЗД в різні фази менструального циклу не виявлено патології матки та додатків. У жінок основної групи ультразвукові патологічні ознаки відображені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1.

Ультразвукові ознаки аденоміозу у жінок репродуктивного віку.

УЗ ознаки	Основна група	
	п	%
Збільшення розмірів матки	82	91,1
Куляста форма тіла матки	90	100,0
Асиметрія товщини стінок матки	80	88,9
Неоднорідна гіперехогенність міометрія	44	97,8
Анехогенні включення в міометрії	18	40,0
Анехогенні трубчасті структури, що йдуть від ендометрія до міометрія	35	77,8
Гіпо- і анехогенні включення до 1-2 мм в ендометрії	37	82,2
Нерівномірність товщини базального шару ендометрія	39	86,7
Зазубреність базального шару ендометрія	31	68,9

Акустичними критеріями аденоміозу вважали збільшення розмірів матки, що спостерігали у 82 (91,1%) хворих; округлість її форми у 90 (100,0%), асиметричне потовщення однієї зі стінок виявлено у 80 (88,9%); неоднорідну, гіперехогенну структуру міометрія мали 88 (97,8%) жінки; поява у ендометрії напередодні менструації аномальних анехогенних включень діаметром 1-3 мм відмічалася у 84 (93,33%); нерівномірність товщини ендометрія діагностована у 11 (82,22%) жінок; зазубреність базального шару ендометрію – у 81 (60,0%) жінки; наявність ехонегативних трубчастих структур, що орієнтовані перпендикулярно площині сканування – у 70 (77,8%). Аналіз представлених даних свідчить, що ехографія є інформативним методом в діагностиці аденоміозу. Нами підтверджено, що точність трансвагінальної ехографії у діагностиці патології ендометріозу матки вища, ніж трансабдомінального дослідження. Перевагою УЗД є неінвазивність і висока діагностична точність дослідження.

Для ультразвукової характеристики змін структури матки на тлі гормонотерапії використовували наступні показники: об'єм матки та показник серединної маткової структури (М-ехо). Вихідні дані про величину об'єму матки у жінок репродуктивного віку з аденоміозом наведені на рисунку 5.1.1.



Рис. 5.1.1. Об'єм матки у жінок репродуктивного віку з аденоміозом.

За результатами нашого дослідження, найбільші показники об'єму матки відмічені в основній групі – $95,8 \pm 14,6$ мл, що у 1,8 разів перевищували показники контрольної групи ($53,7 \pm 9,8$ мл) ($p < 0,05$).

Для ехографічної діагностики супутніх змін в ендометрії нами проведений аналіз стану серединної маткової структури (М-ехо) в другій фазі менструального циклу у обстежуваних жінок. Дані про величину М-ехо наведені на рисунку 5.1.2.



Рис. 5.1.2. М-ехо у обстежуваних жінок.

Статистично достовірні зміни відмічені в жінок основної групи $15,5 \pm 3,34$ мм, що в 2,5 рази перевищує показники контрольної групи ($8,4 \pm 2,1$ мм) ($p < 0,05$).

За допомогою УЗД оцінювали також розміри яєчників. Об'єм правого яєчника у основній групі склав в середньому $8,3 \pm 2,2$ см³, у контрольній – $7,7 \pm 2,2$ см³. Об'єм лівого яєчника – $7,8 \pm 2,1$ см³ у основній та $7,0 \pm 2,5$ см³ у контрольній групах. Достовірної статистичної різниці по групах не виявлено. Кістозних змін яєчників як у основній, так і контрольній обстежуваній групі жінок при УЗД не виявлено.

Таким чином, використання ультразвукового сканування дозволяє з

високою точністю діагностувати дифузну форму аденоміоза. Висока здатність трансвагінальної ехографії дозволяє встановити правильний діагноз у разі аденоміозу, визначити локалізацію, ступінь розповсюдженості та ідентифікувати морфофункціональну форму.

5.2. Результати гістероскопії та патоморфологічні особливості біоптатів при аденоміозі.

Для діагностики аденоміозу проводилася рідинна гістерорезектоскопія. Гістероскопію у нашому дослідженні виконували 90 жінкам з аденоміозом в І фазу менструального циклу (на 6-9 день циклу) з прицільною біопсією ендометрія та ендоцервікса з послідуочим дослідженням біоптатів.

Данні проведеного дослідження свідчать, що діагностична цінність гістероскопії у виявленні вогнищ аденоміозу варіює у широких межах в залежності від форми та ступеня розповсюдженості патологічного процесу. Основні гістероскопічні ознаки аденоміозу за отриманими результатами наведені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

Гістероскопічні ознаки аденоміозу

Ендоскопічні ознаки	Основна група	
	п	%
Деформація порожнини матки	44	48,9
Ригідність стінок матки	80	88,9
Розширення порожнини матки	16	17,8
Шороховатість стінок матки	78	86,7
Поодинокі ендометріюїдні отвори	22	24,4
Симптом «бджолиних сот»	8	8,9
Наявність темно-вишневих «вічок»	66	73,3
Феномен «хвилеутворення»	60	66,7
Нерівний потовщений ендометрій	43	47,8
Виражений судинний малюнок	50	55,6

Як видно із представлених в таблиці 5.2 даних, при проведенні гістероскопії у 80 (88,9%) пацієнток з аденоміозом виявили ригідність стінок та погану розтяжимість матки. Деформацію порожнини матки діагностовано у 44 (48,9%) жінок. Розширення порожнини матки гістероскопічно відмічалось у 16 (17,8%) жінок. Нерівність рельєфу, шорховатість стінок матки спостерігалася у 78 (86,7%) пацієнтки. Розширення залоз по типу «ендометриїдних вічок» відмічалось у 66 (73,3%) хворих. У 90 (66,66%) жінок основної групи ендоскопічна картина характеризувалася нерівною поверхнею та нерівним дифузним потовщенням ендометрія у 43 (47,8%) жінок. Розширені залози та виражений судинний малюнок візуалізувалися у 50 (55,6%) пацієнток.

До патогномонічних гістероскопічних ознак не відносимо «хвилеутворення», коли поверхня базального шару ендометрія має грубий складчатий характер із нерівними контурами рельєфу стінок матки, а межа ендометрія з міометрієм гістологічно хвилеподібна. Даний стан пов'язують із ретракцією слизової оболонки під час пологів та абортів. «Хвилеутворення» спостерігали у 60 (66,7%) жінок з аденоміозом.

Основним прогностичним критерієм аденоміозу за нашими результатами є візуалізація під час гістероскопії просвітів ендометріїдних ходів у вигляді темно-червоних крапкових отворів на тлі блідо-рожевого кольору слизової оболонки порожнини матки, з яких виливалася кров.

Результати гістероскопії співставлені з даними гістологічних досліджень групи спостереження. За даними морфологічного обстеження встановлено, що сполучення просвітів трубчастих ендометріїдних залоз з порожниною матки відмічали у 70 (77,8%), з яких лише у 19 (21,1%) хворих у просвіті залоз утримувались елементи крові. Гістероскопічно у такому випадку виявляли щілиноподібні або округлі крапкові отвори ендометріїдних трубчастих або округлих залоз. У разі множинної локалізації вогнищ ендометріозу у 8 (8,9%) хворих ендоскопічна картина нагадувала будову

«бджолиних сот».

При проведенні гістологічного дослідження біоптатів, отриманих у жінок основної обстежуваної групи, виявлено наступні морфологічні зміни ендометрія: у 68 (75,5%) пацієнток з аденоміозом ендометрій перебував у стадії проліферації; у 16 (17,8%) проста та у 6 (6,7%) комплексна неатипова гіперплазія ендометрія з кістозно розширеними залозами та набряклою розрихленою стромою.

Таким чином, результати гістероскопії з прицільною біопсією залежать від патологічного процесу в матці, що потрібно враховувати під час обстеження хворих. Патогномонічними гістероскопічними ознаками аденоміозу є ендометріюїдні «вічка» та отвори ендометріюїдних ходів. За показниками гістологічного дослідження підтверджуємо встановлений діагноз та поширеність процесу.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. I. Kirieieva, V.V. Kurochka, K.I. Susak. Diagnostic algorithm for benign endo- and myometrium pathology in women of reproductive age. Abstract book of the 5th International Medical Students Conference in Poltava of Poltava State Medical University, 28 of March 2024, Poltava, P. 16
2. Курочка В.В., Сусак К.І., Брюхань С.О. Безпечний підхід в діагностиці аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Український науково-медичний журнал №3 (148). Науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2024 року», м. Київ 17 вересня 2024 року. - С. 32-33

РОЗДІЛ 6

ОБГРУНТУВАННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ АДЕНОМІОЗУ

6.1. Оцінка стану гомеостазу в залежності від методу терапії.

У даному розділі представлена характеристика змін клінічних показників, ліпідограми, основних показників гемостазіограми, гуморального та імунного статусу, якості життя жінок репродуктивного віку з аденоміозом на тлі проведення терапії. Оцінку показників проводили через 3, 6 та 12 місяців терапії хворих з аденоміозом. Тривалість спостереження склала 12 місяців.

6.1.1. Динаміка об'єму менструальної крововтрати в жінок з аденоміозом на тлі проведеної терапії.

Порушення менструального циклу по типу тяжких менструальних кровотеч перед початком лікування виявлено у 82 (91,1%) жінок з аденоміозом.

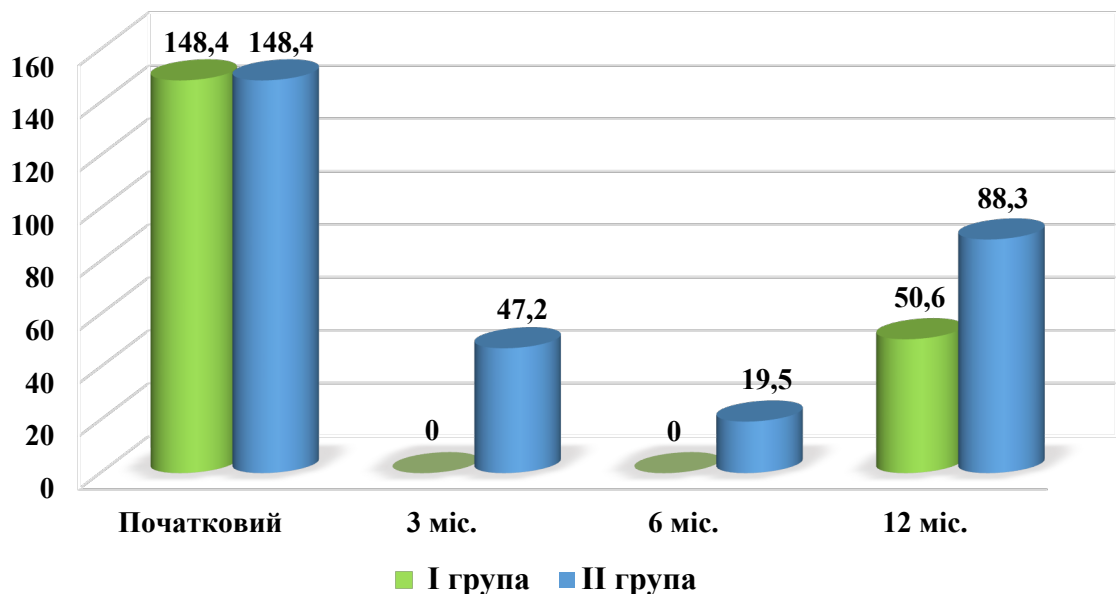


Рис. 6.1.1. Динаміка об'єму менструальної крововтрати в процесі лікування (бали).

У процесі терапії відзначена позитивна динаміка в зміні характеру основних скарг пацієнток (рис.6.1.1). Серед жінок з аденоміозом середній об'єм менструальної крововтрати склав $148,4 \pm 3,6$ бали. Зниження менструальної крововтрати відзначено вже в перші 3 місяці терапії. Об'єм

крововтрати у разі аденоміозу на тлі комплексної терапії у I групі зменшився на 100%, у II групі – на 68,2%. Рівень об'єму крововтрати через три місяці гормонотерапії склав в I групі 0 балів, у II групі - $27,2 \pm 7,3$ бали. Кров'янисті виділення на тлі прийому дієногесту спостерігалися у 9 (20,0%) жінок, на тлі комплексної терапії не спостерігалось в жодної жінки.

Через 6 місяців лікування в групі, де проводилася терапія а-ГнРГ у всіх хворих зафіксована відсутність менструалоподібних виділень. У пацієнток II групи на тлі дієногесту кров'янисті виділення відмічалися у 2 (4,4%); зменшення об'єму крововтрати на 86,6% і склало $19,5 \pm 2,6$ бали.

Через 12 місяців за даними карт менструальної крововтрати, у пацієнток I групи, які застосовували комплексну терапію об'єм менструальної крововтрати в середньому склав $50,6 \pm 9,4$ балів, що відповідає нормативним значенням. В II групі на 12 місяці спостереження відмічалася тенденція до збільшення менструальної крововтрати і в 1,7 разів перевищувала показники I групи ($88,3 \pm 10,2$ бали) ($p < 0,05$).

6.1.2 Менструальна функція хворих на тлі проведеної гормональної терапії

Результати нашого дослідження показали, що під час проведення комплексного гормонального лікування у обстежуваної групи жінок відзначена зміна менструальної функції (таб. 6.1.2).

Таблиця 6.1.2.

Менструальна функція хворих на тлі проведеної терапії

Група		динаміка лікування	норма		надмірна		скудна		аменорея	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I		почат.	4	8,9	41	91,1	0	0,0	0	0,0
		3 міс.	0	0,0	0	0,0	0	0,0	45	100,0
		6 міс.	0	0,0	0	0,0	0	0,0	45	100,0
		12 міс.	45	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
II		почат.	4	8,9	41	91,1	0	0,0	0	0,0
		3 міс.	6	13,3	0	0,0	3	6,7	36	80,0
		6 міс.	0	0,0	0	0,0	2	2,4	43	95,6
		12 міс.	32	71,1	13	28,9	0	0,0	0	0,0

Через 3 місяці проведення терапії у всіх жінок I групи відзначена аменорея 45 (100,0%). В II групі на тлі прийому дієногесту у 6 (13,3%) жінок спостерігалися кров'яністі виділення, що відповідали нормальній менструації та у 3 (6,7%) жінок скудні кров'яністі виділення. Через 6 місяців на тлі комплексної гормональної терапії у всіх жінок відзначена аменорея. У II групі у 2 (2,4%) жінок спостерігалися скудні кров'яністі виділення. Аналіз результатів комплексного лікування через 12 місяців показав, що у 45 (100,0%) жінок відзначена нормалізація менструального циклу, у II групі в 32 (71,1%) жінок менструація в межах норми, а в 13 (28,9%) жінок спостерігалися надмірні, тривалі менструації.

Таким чином, на тлі терапії комплексної гормональної терапії аденоміозу протягом 6 місяців відзначена у всіх жінок аменорея, а на 12 місяці спостереження – у всіх обстежуваних жінок I групи - нормалізація менструального циклу. У II групі на тлі прийому дієногесту спостерігалися випадки кров'янистих виділень на 3 та 6 місяці терапії, на 12 місяці спостереження у кожної третьої жінки відмічалися надмірні тривалі менструації.

6.1.3 Оцінка інтенсивності болю у жінок з аденоміозом в динаміці лікування

Нами проведена оцінка больового синдрому на тлі гормональної терапії протягом 12 місяців спостереження у жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Результати дослідження представлені на рис. 6.1.3.

У всіх обстежуваних 90 (100%) жінок до початку лікування спостерігався біль. Середній вихідний рівень інтенсивності болю за числовою шкалою оцінки болю склав $8,8 \pm 0,9$ балів.

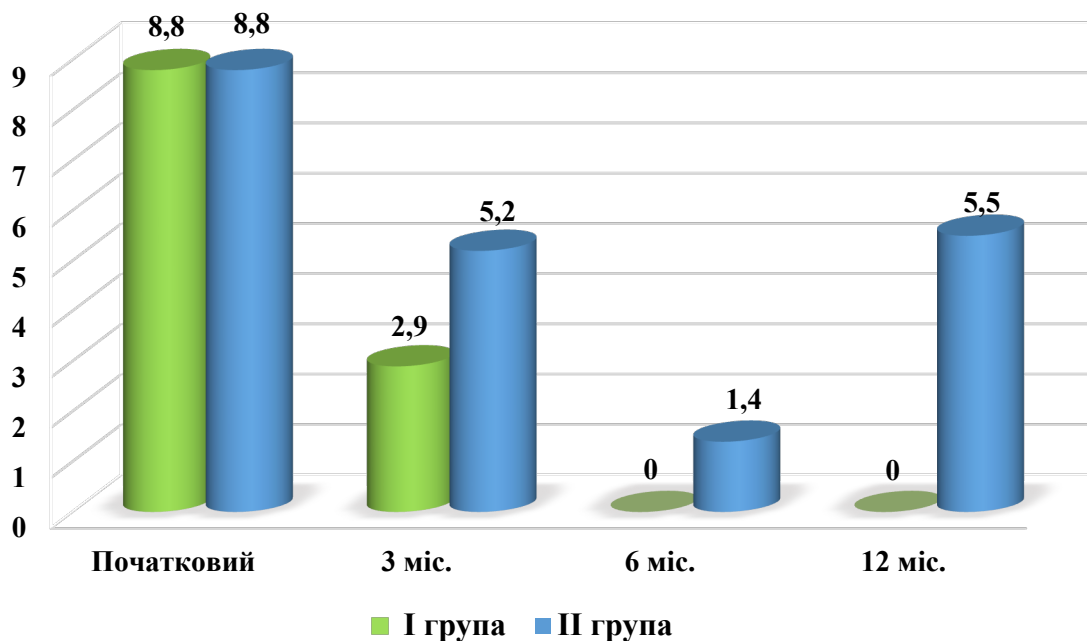


Рис. 6.5.2. Інтенсивність болю на тлі гормонотерапії (бали).

Аналізуючи результати нашого дослідження, вже через три місяці проведення гормональної терапії хворі обох груп відзначали зменшення больових відчуттів. На тлі комплексної терапії у жінок I групи через 3 місяці зареєстровано зниження інтенсивності болю втричі (на 67,0%) та склало $2,9 \pm 0,7$ бали, що за шкалою числової оцінки відповідає помірному болю. В II групі також спостерігалось зниження больового синдрому на 40,9%, біль середньої інтенсивності $5,2 \pm 0,8$ бали. Через 6 місяців в I групі жінки не відмічали болю, в II групі показники інтенсивності болю знизилися на 84,1% від вихідного рівня та склали $1,4 \pm 0,3$ бали. На 12 місяці спостереження у всіх обстежуваних жінок I групи відмічалась відсутність больового синдрому, в II групі інтенсивність болю мала тенденцію до зростання та склала $5,5 \pm 0,6$ балів, що за шкалою числової оцінки відповідає середній інтенсивності.

Таким чином, при проведенні гормонотерапії в обох групах жінок з аденоміозом динаміка зменшення рівня інтенсивності болю відзначена вже з перших місяців; значне зниження показників в I групі спостерігалось протягом 12 місяців; у II групі на тлі дієногесту протягом 6 місяців показники інтенсивності болю зменшилися у 6,3 рази, але через 12 місяців спостереження

після відміни препарату виявлено зростання інтенсивності больового синдрому, що може свідчити про можливий розвиток рецидиву хвороби.

6.1.4. Динаміка концентрації гемоглобіну, феритину та сироваткового заліза в процесі гормональної терапії.

Нами проведено динамічне спостереження за показниками гемоглобіну, сироваткового заліза та феритину в процесі гормональної терапії жінок з аденоміозом (табл. 6.1.4.1).

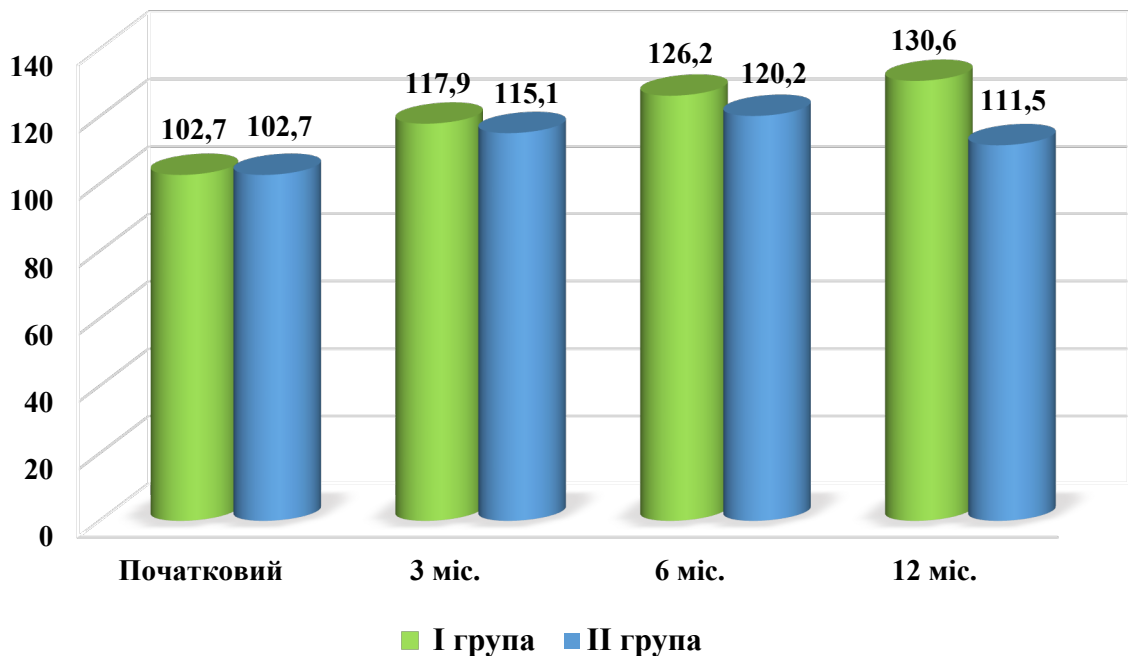


Рис. 6.1.4.1. Концентрація гемоглобіну в динаміці терапії (г/л).

Встановлено, що застосування гормонотерапії супроводжується зниженням менструальної крововтрати, що відповідно приводить до збільшення рівня гемоглобіну. За результатами дослідження відображеними на рисунку 6.1.4, в процесі гормонотерапії аденоміозу зафіксоване зростання гемоглобіну на 3 та 6 місяці спостереження у обох групах: на 3 місяці у I групі на 14,8%, у II – на 12,1%; на 6 місяці у I групі – на 22,9%, у II – на 17,0% від початкового. Через 12 місяців спостереження в I групі зберігалася тенденція до зростання показника на 27,2% від початкового рівня, в II групі після

припинення гормонотерапії відмічалось зниження рівня гемоглобіну, проте середній рівень залишався в межах нормативних значень і склав $111,5 \pm 7,4$ г/л.

Рівень феритину крові у жінок досліджуваних груп збільшувався прямопропорційно зменшенню об'єму крововтрати (рис. 6.1.4.2). Вихідний середній рівень феритину у жінок з аденоміозом $8,7 \pm 1,4$ нг/мл.

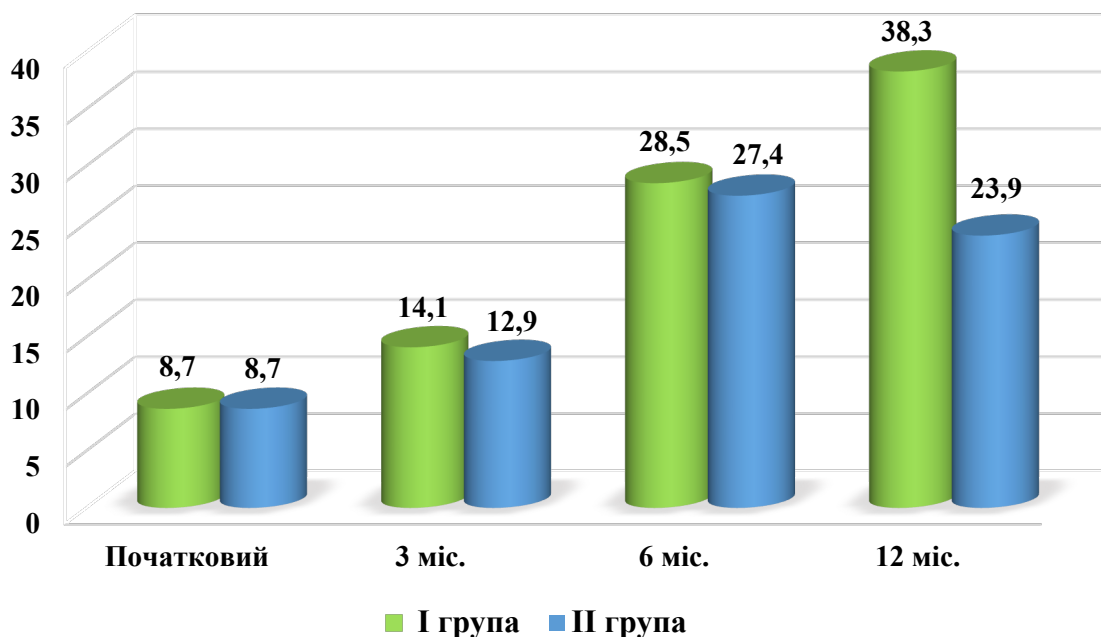


Рис. 6.1.4.2. Динаміка концентрації феритину на тлі гормонотерапії (нг/мл).

Показник феритину через 3 місяці підвищилися у обстежуваних жінок I групи на тлі комплексної терапії на 62,1% та склав $14,1 \pm 1,9$ нг/мл, через 6 місяців відзначено зростання даного показника в 3,3 рази ($28,5 \pm 2,3$ нг/мл), а через 12 місяців – в 4,4 рази від вихідного рівня ($38,3 \pm 2,9$ нг/мл). У II групі рівень феритину також на 3 місяці збільшився на 48,3% ($12,9 \pm 1,7$ нг/мл), на 6 місяці підвищення даного показника в 3,1 рази ($27,4 \pm 2,0$ нг/мл) порівняно з вихідним рівнем. Проте в II групі на 12 місяці спостерігалася тенденція до зниження рівня феритину ($23,9 \pm 2,8$) нг/мл.

Дані про рівень сироваткового заліза у обстежуваних груп жінок відображені на рисунку 6.1.4.3.

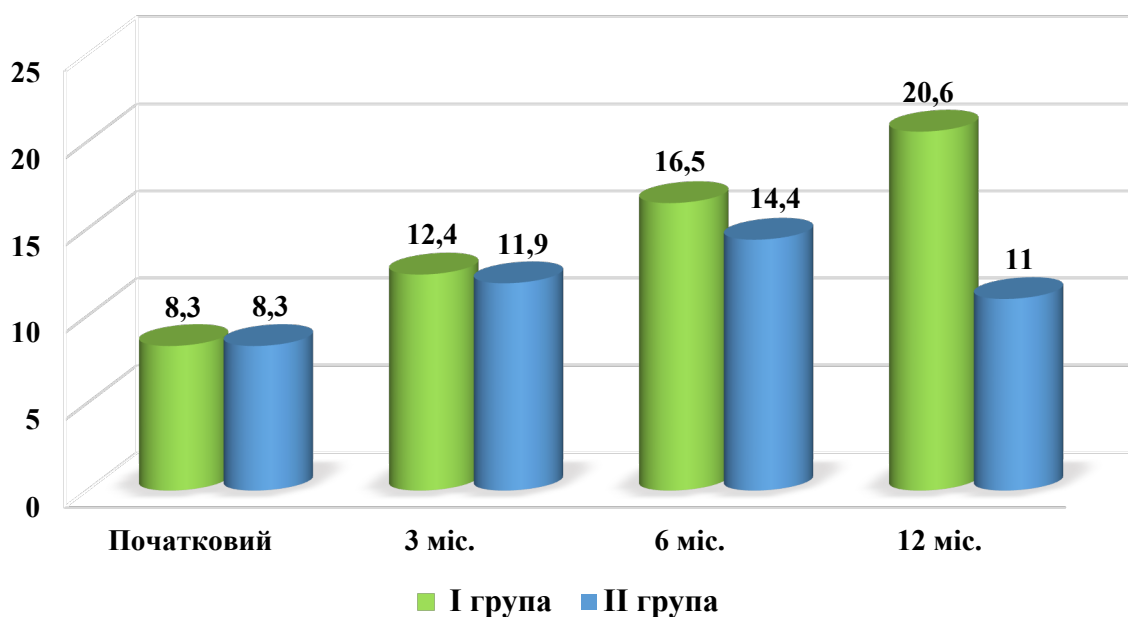


Рис. 6.1.4.3. Рівень сироваткового заліза в динаміці спостереження (мкмоль/л).

Вихідний середній рівень сироваткового заліза у обстежуваних жінок склав $8,3 \pm 1,7$ мкмоль/л. Аналізуючи результати дослідження рівня сироваткового заліза (рис. 6.1.4.3), у жінок I групи з аденоміозом на тлі комплексної гормональної терапії слід відмітити, що дані показники мали тенденцію до підвищення на всіх етапах спостереження: на 3 місяці на 49,4% від вихідного і склав $12,4 \pm 1,4$ мкмоль/л, на 6 місяці терапії збільшення показників в 2 рази ($16,5 \pm 1,8$ мкмоль/л), через 12 місяців зафіксований максимально високий рівень сироваткового заліза і в середньому склав $20,6 \pm 2,1$ мкмоль/л.

У II групі через 3 місяця терапії також відзначено підвищення даного показника в середньому на 43,4% ($11,9 \pm 1,2$ мкмоль/л); через 6 місяців – на 73,5% ($14,4 \pm 1,9$ мкмоль/л). На 12 місяці спостереження рівень сироваткового заліза мав тенденцію до зниження на 23,6% ($11,0 \pm 2,0$ ммоль/л) у порівнянні з показниками 6 місяця.

Таким чином, тенденція підвищення рівнів гемоглобіну, феритину крові та сироваткового заліза відзначена вже в перші три місяці терапії; в I групі підвищення рівнів даних показників спостерігалось протягом 12 місяців; у II

групі ці показники збільшувалися до 6 місяця терапії і мали тенденцію до зниження на 12 місяці спостереження. Нормалізація показників гемоглобіну, феритину крові та сироваткового заліза протягом 12 місяців відзначена у всіх пацієнток як I так і II груп.

6.2. Вплив гормонотерапії на показники гемостазіограми, ліпідограми, рівні гормонів, онкомаркерів та імунну систему жінок з аденоміозом.

За результатами нашого дослідження у жінок репродуктивного віку з аденоміозом на тлі проведеної гормонотерапії не зафіксовано жодного випадку тромбофілії протягом усього періоду спостереження.

У всіх обстежуваних жінок відзначена стабільна концентрація фібриногену плазми крові. У процесі спостереження у I та II групах даний показник залишалися в межах норми ($p > 0,05$) (рис. 6.2.1).

Порівняльна оцінка величини протромбінового часу (ПЧ) у динаміці застосування комплексної терапії та дієтогесту не виявила достовірних змін ($p > 0,05$).

Дослідження показників часу згортання крові протягом 12 місяців спостереження як у I, так і у II групах жінок з аденоміозом не виявило статистично значимих змін, хоча в обох групах спостерігалася тенденція до незначного його підвищення, проте дані не достовірні та перебували в межах норми ($p > 0,05$).

Отже, індивідуальні коливання показників гемостазіограми на тлі лікування відповідали нормативним значенням і достовірних змін ми не спостерігали.

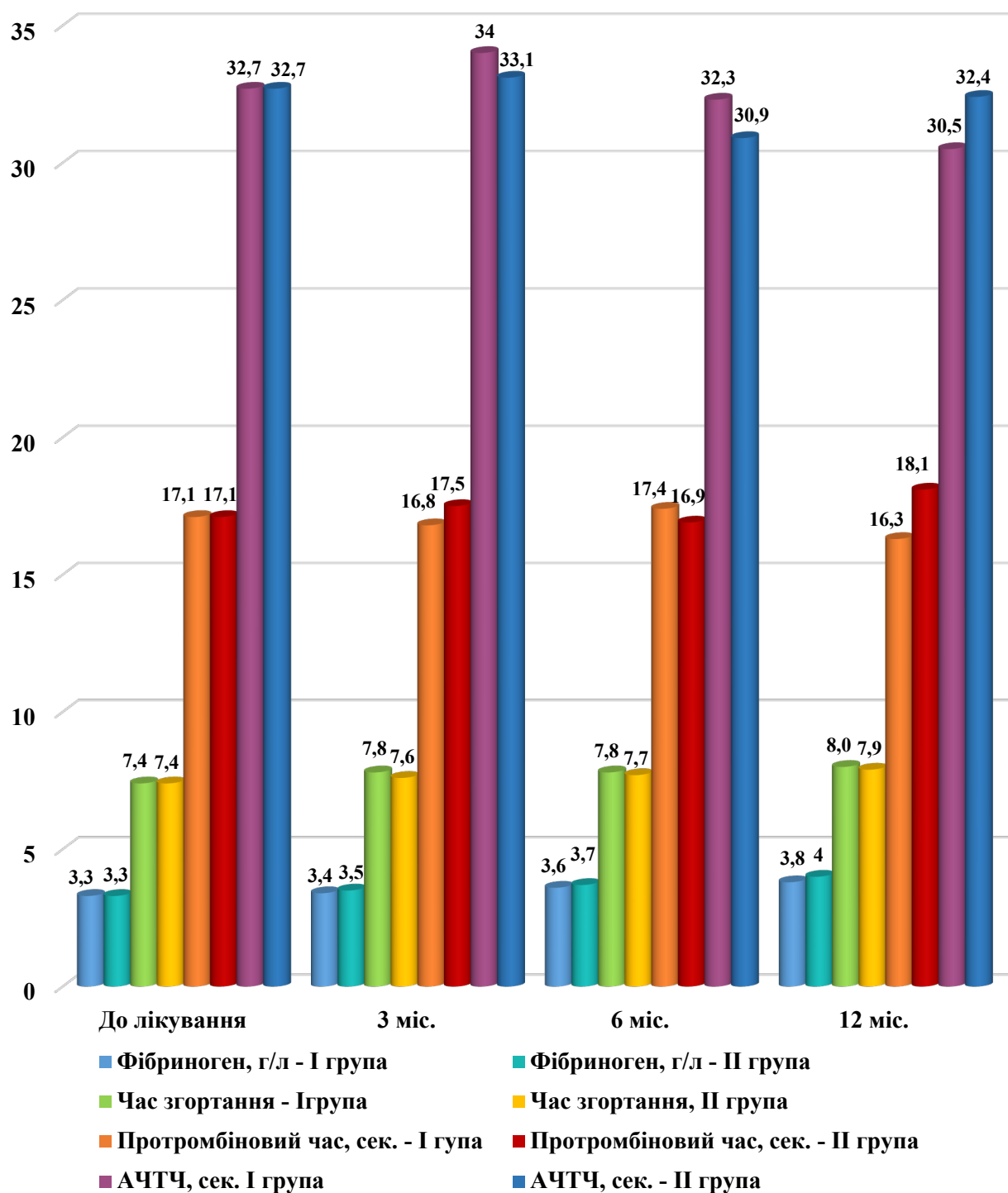


Рис 6.2.1. Показники гемостазиограми у жінок з аденоміозом динаміці лікування.

Проведений нами аналіз динамічних показників ліпідного спектру крові обстежуваних пацієнток з аденоміозом виявив, що вихідний рівень

холестерину в сироватці крові обстежуваних становив у середньому $4,9 \pm 0,76$ ммоль/л (рис. 6.2.2).

За час спостереження у пацієнок I групи відзначалося достовірне підвищення рівня загального холестерину на 3 місяці лікування і склав в середньому $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л, проте показники залишалися в межах норми. В динаміці спостереження даний показник у жінок, що застосовували комплексну терапію вже до 6 місяця поступово знижувався і на 12 місяці терапії не перевищував вихідний рівень ($4,8 \pm 0,8$ ммоль/л) ($p > 0,05$).

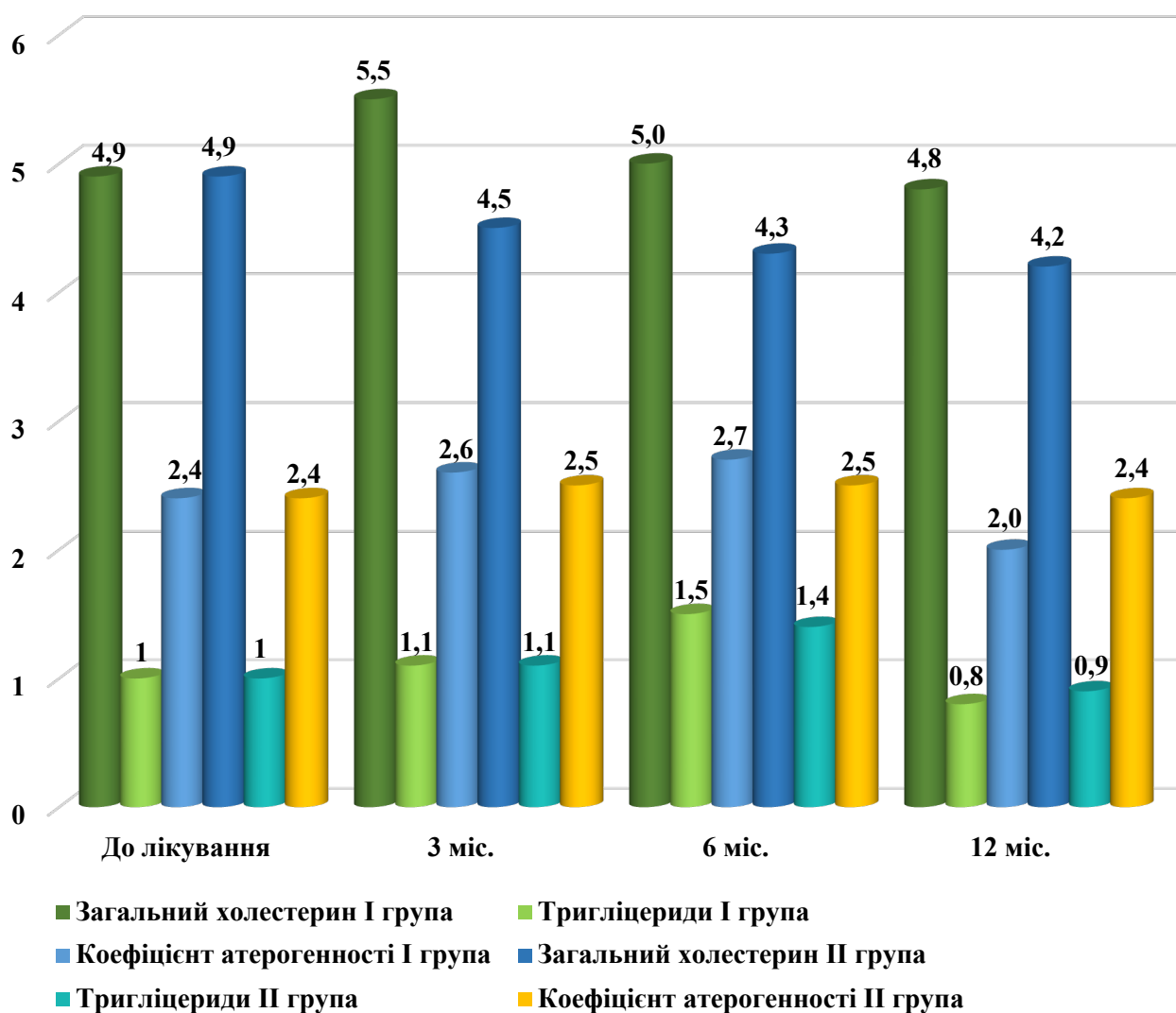


Рис. 6.2.2. Показники ліпідограми у жінок з аденоміозом в динаміці лікування.

У II групі, де жінки використовували дієногест, відмічалось поступове зниження вмісту загального холестерину і через 12 місяців становив $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л. При статистичній обробці достовірних відмінностей у показниках холестерину між I та II групами не виявлено ($p > 0,05$), показники коливалися в межах норми.

Вихідний рівень тригліцеридів у сироватці крові жінок з аденоміозом склав – $1,0 \pm 0,25$ ммоль/л, коефіцієнт атерогенності становив $2,4 \pm 0,13$. Дані показники не перевищували нормативних значень протягом періоду спостереження та не виявлено статистично значимих змін ТГ та КА в обох групах на тлі гормонотерапії ($p > 0,05$).

Таким чином, в I групі відзначалось достовірне підвищення загального холестерину на 3 місяці терапії, що на нашу думку носить транзиторний характер; показники ТГ та КА в обох досліджуваних групах протягом періоду спостереження статистично не відрізнялися і перебували в межах норми.

У жінок репродуктивного віку з аденоміозом функція ГГЯС характеризувалась нормалізацією рівня ФСГ та ЛГ протягом гормональної терапії у обох досліджуваних групах. Аналіз динамічних показників ФСГ у сироватці крові у пацієнток з аденоміозом виявив, що вихідний рівень склав в середньому $8,26 \pm 0,75$ мкг/л.

У I групі за даними нашого дослідження відмічається достовірне зниження вмісту ФСГ до 6 місяця терапії на 89,34% ($1,22 \pm 0,81$ мкг/л) ($p < 0,05$). На тлі запропонованої комплексної терапії на 12 місяці спостереження середній рівень ФСГ у обстежуваних жінок мав тенденцію до підвищення і досяг $4,15 \pm 2,9$ мкг/мл ($p_{6-12} < 0,05$).

За час спостереження у пацієнток, що отримували з метою лікування дієногест, дослідження ФСГ виявило статистично значиме зниження показників ($p < 0,05$): на 3 місяці – на 23,6% ($6,31 \pm 0,58$ мМО/л); на 6 місяці – на 35,8% ($5,3 \pm 0,74$ мкг/л) від вихідного рівня. На 12 місяці спостереження

середній рівень ФСГ в II групі статистично достовірно не відрізнявся від показників на 6 місяці терапії ($p>0,05$) і склав $5,72\pm 0,63$ мкг/л (табл. 6.2.1).

Таблиця 6.2.1.

**Динаміка гонадотропних гормонів у жінок з аденоміозом на тлі
гормонотерапії**

Показник	Група	Прийом							
		початковий		3 міс.		6 міс.		12 міс.	
		М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
ФСГ, мМО/л	I	8,26	0,75	5,81	0,68	1,22	0,81	4,15	2,99
	II	8,26	0,75	6,31	0,58	5,3	0,74	5,72	0,63
ЛГ, мкг/л	I	8,7	0,3	6,45	0,45	2,28	0,31	5,77	0,82
	II	8,7	0,3	6,52	0,6	5,4	0,55	7,23	0,53
Прл, мкМО/мл	I	295,9	11,59	274,41	10,14	289,66	9,87	283,69	15,1
	II	295,9	11,59	295,29	12,4	281,93	14,0	277,82	8,64

Примітка. Жирним відзначені середні показники, що достовірно відрізняються від середніх на початку лікування; ($p<0,5$), $P_{I/II}$ – рівень значення різниці середніх показників у I і II групах.

Вихідний рівень ЛГ у жінок з аденоміозом склав $8,7\pm 0,3$ мкг/л, вже на 3 місяці спостереження виявлено достовірне зниження даного показника у пацієнток I та II груп (в 1, 5 рази). На тлі дієногесту рівень ЛГ на 6 та 12 місяці спостереження достовірно не змінювався та перебував в межах нормативних значень. У жінок, що отримували комплексне лікування рівень ЛГ на 6 місяці знизився на 79,82% і склав $2,28\pm 0,31$ мкг/л ($p_{0-6}<0,05$). До 12 місяця спостереження відзначалося поступове підвищення даного показника до $5,7\pm 1,82$ мкг/л, що не виходило за межі нормативних значень.

Середній вміст Прл у жінок з аденоміозом до проведення гормонотерапії склав $295,9\pm 11,59$ мкМО/мл. Дослідження рівня Прл не виявило статистично значимих змін протягом 12 місяців спостереження в обох обстежуваних групах, даний показник залишався в межах норми ($p_{0-12}>0,05$).

Таким чином, в обох досліджуваних групах встановлена нормалізація показників ФСГ та ЛГ протягом 12 місяців спостереження.

Аналіз динамічних показників естрадіолу в жінок з аденоміозом показав, що вихідний рівень у сироватці крові склав у середньому $0,93\pm 0,06$ нмоль/л,

що значно перевищувало показники норми. За час спостереження відзначалося достовірне зниження рівня Е2 до 6 місяця терапії у обох обстежуваних групах жінок ($p_{0-6} < 0,05$).

У пацієнток, що застосовують запропоновану нами комплексну терапію, рівень Е2 різко зменшився і до 6 місяця спостерігалася гіпоестрогенія: на 3 місяці – на 81,81% ($0,2 \pm 0,03$ нмоль/л), на 6 – на 91,81% ($0,09 \pm 0,01$ нмоль/л) від вихідного рівня. На 12 місяці спостереження показник Е2 мав тенденцію до зростання та досяг нормативних значень ($0,5 \pm 0,04$ нмоль/л). На тлі дієногесту рівень Е2 на 3 місяці терапії зменшився в 1,5 рази ($0,76 \pm 0,03$ нмоль/л), на 6 – на 75,45% ($0,27 \pm 0,06$ нмоль/л) від вихідних даних, на 12 місяці терапії склав $0,35 \pm 0,04$ нмоль/л.

За результатами досліджень рівня прогестерону в крові вже на 3 місяці у всіх обстежуваних жінок відзначалося достовірне підвищення даного гормону на 39,22% ($12,34 \pm 0,4$ нмоль/л) в порівнянні з вихідними даними – $7,5 \pm 0,57$ нмоль/л ($p_{0-3} < 0,05$). Показники П в обох досліджуваних групах на 6 та 12 місяці спостереження перебували в межах норми. Достовірних відмінностей у показниках П крові між обома групами не виявлено ($p > 0,05$).

Таким чином, у жінок з аденоміозом на тлі проведеної гормонотерапії відбувається транзиторне зниження рівня естрадіолу до 6 місяця лікування з наступною нормалізацією показників. Рівень прогестерону нормалізується в обох досліджуваних групах вже на 3 місяці терапії і достовірно не змінюється протягом подальшого періоду спостереження ($p > 0,05$).

Аналіз динамічних показників рівня тиреотропного гормону в пацієнток з аденоміозом показав, що вихідний рівень його склав $1,3 \pm 0,2$ мкМО/мл. За час спостереження в I групі на тлі комплексної терапії не виявлено статистично достовірних змін в показниках ТТГ, хоча відзначалася тенденція до підвищення на 6 місяці гормонотерапії ($2,0 \pm 0,39$ мМО/мл), проте ці дані були не достовірними ($p_{0-6} > 0,05$) і відповідали нормі. На 12 місяці терапії

відзначалася тенденція до зниження рівня ТТГ – $1,7 \pm 0,42$ мМО/мл, що також коливалося в межах нормативних значень ($p_{6-12} > 0,05$).

У II групі жінок з аденоміозом на тлі прийому дієногесту при аналізі рівня ТТГ отримані аналогічні дані. Через 6 місяців гормонотерапії відзначено статистично не достовірне підвищення ТТГ – $2,47 \pm 0,41$ мМО/мл ($p_{0-6} > 0,05$) з незначним зниженням його до 12 місяця спостереження – $2,15 \pm 0,49$ мМО/мл ($p_{6-12} > 0,05$).

Вихідний рівень вільного Т4 у жінок з аденоміозом склав в середньому $14,8 \pm 0,6$ пмоль/л. Дослідження показників даного гормону протягом періоду спостереження не виявило статистично значимих змін у обох обстежуваних групах на тлі лікування. Через 12 місяців відзначена незначна тенденція до зниження рівня вільного Т4 в обох групах в межах норми – $12,2 \pm 0,5$ пмоль/л у I та $11,6 \pm 0,21$ пмоль/л у II групі відповідно ($p > 0,05$).

Таким чином, за результатами дослідження при аналізі рівня ТТГ і вільного Т4 нами не виявлено статистично достовірних змін цих показників протягом 12 місяців спостереження.

Динаміка показників онкомаркерів при терапії аденоміозу у жінок репродуктивного віку

Для вирішення питання про діагностичну цінність визначення пухлинних маркерів крові СА-125, СА 19-9 і РЕА обстежено 90 жінок репродуктивного віку з аденоміозом та проведено динамічне спостереження в процесі гормонотерапії протягом року.

Як видно з результатів (рис. 6.2.3), отриманих при початковому обстеженні хворих, рівень СА-125 статистично вірогідно вищий нормативних значень ($p < 0,05$) і склав $42,6 \pm 3,53$ ОД/мл.

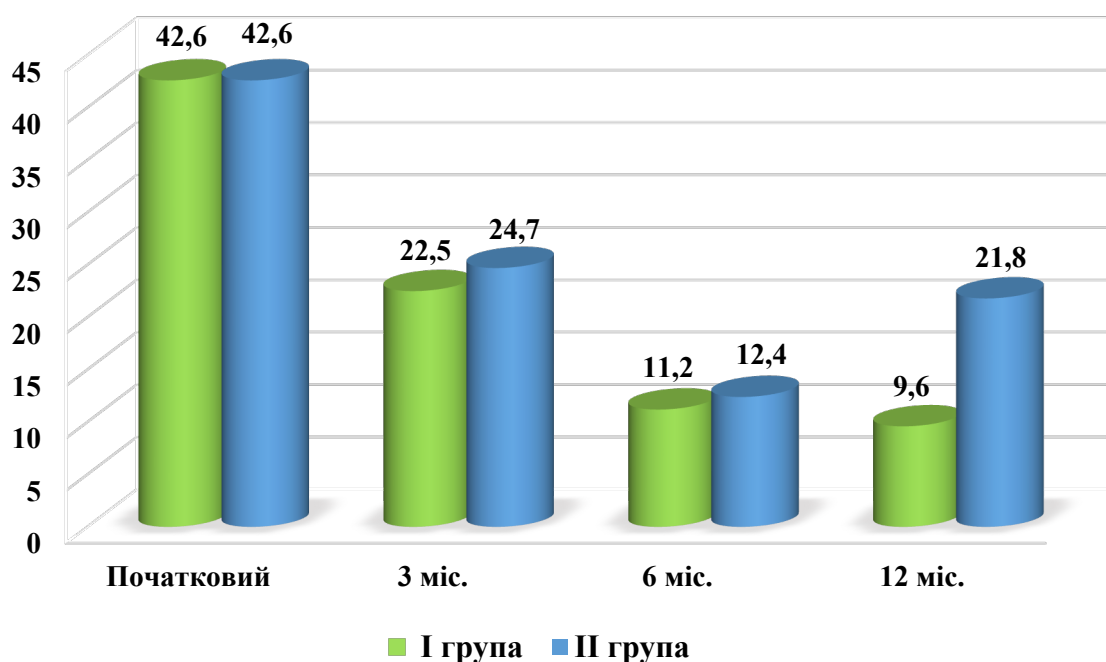


Рис. 6.2.3. Стан показників СА-125 в процесі гормонотерапії (ОД/мл).

Нормалізація показників СА-125 на тлі проведеної гормональної терапії спостерігалася у обох обстежуваних групах. У I групі жінок на тлі комплексної терапії на 3 місяці спостереження відзначене зниження СА-125 в 1,9 рази на 47,2% ($22,5 \pm 2,46$ ОД/мл); в II групі – в 1,7 рази на 42,0% ($24,7 \pm 2,31$ ОД/мл) відповідно. У жінок I групи на 6 місяці терапії відбулося зниження СА-125 в 3,8 рази менше вихідних показників. В II групі на 6 місяці спостереження показник СА 125 знизився в 3,4 рази на 70,9% ($12,4 \pm 2,81$ ОД/мл) від вихідного рівня.

На 12 місяці спостереження у жінок I групи, що отримували з метою лікування комплексну терапію показник онкомаркера СА-125 знизився в 4,4 рази ($9,6 \pm 1,97$ ОД/мл) від вихідного рівня. В жінок II групи після відміни дієногесту на 12 місяці спостереження відзначалася достовірна тенденція до підвищення рівня СА-125 $21,8 \pm 3,2$ ОД/мл, проте даний показник залишався в межах норми.

Достовірних статистичних розходжень по рівнях СА-19-9 і РЕА у I та II групах жінок не виявлено ($p > 0,05$).

Таким чином, підвищення в сироватці крові рівня онкомаркера СА-125 є інформативним показником при динамічному контролі ефективності лікування аденоміозу, через 12 місяців спостереження у жінок на тлі гормонотерапії відзначено достовірне зниження рівня СА-125; показники СА 19-9 та РЕА не інформативні при контролі ефективності гормонотерапії.

Ми провели вивчення імунного статусу шляхом оцінки цитотоксичної активності НК-клітин у жінок з аденоміозом, вихідний рівень цитотоксичного індексу НК-клітин склав в середньому $27,6 \pm 2,0\%$, що у 1,5 разів нижче нормативних значень і свідчить про зниження імунного статусу у даної категорії жінок.

Дані цитотоксичного індексу НК-клітин у обстежуваних груп на тлі гормональної представлені на рисунку 6.2.4.

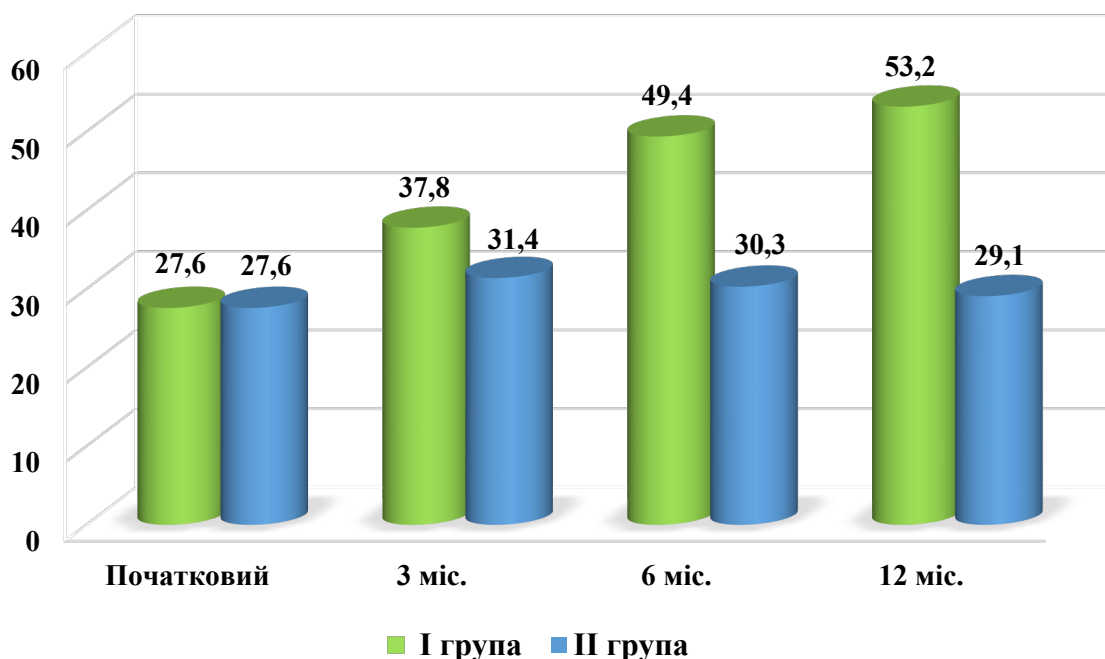


Рис. 6.2.4. Цитотоксичний індекс НК-клітин у жінок з аденоміозом при проведенні гормонотерапії, %.

Як видно із представлених даних, рівень цитотоксичного індексу НК-клітин протягом 12 місяців спостереження в II досліджуваній групі на тлі проведеної гормонотерапії дієногестом залишався низьким та статистично достовірно не змінювався ($p > 0,05$).

Проведена оцінка впливу комплексної терапії на імунну систему жінок з аденоміозом в І групі через 3, 6 та 12 місяців спостереження. Рівень цитотоксичного індексу NK-клітин через 3 місяці збільшився в 1,4 рази ($37,8 \pm 3,2\%$), через 6 місяців – в 1,8 разів ($49,4 \pm 2,91\%$) від вихідних даних і досяг нормативних значень ($p < 0,05$). Через 12 місяців спостереження показники імунного статусу жінок обстежуваної групи перебували в межах норми і не мали статистично достовірної різниці від даних на 6 місяці спостереження (по завершенню курсу імуностимулюючої терапії) ($p > 0,05$).

6.3 Оцінка функціональних методів діагностики в залежності від методу корекції патологічного стану.

Для характеристики розмірів матки при ультразвуковому дослідженні визначали об'єм матки. Дослідження проводили трансвагінальним скануванням. У жінок з аденоміозом вихідний середній показник об'єму матки склав $95,8 \pm 14,6$ мл.

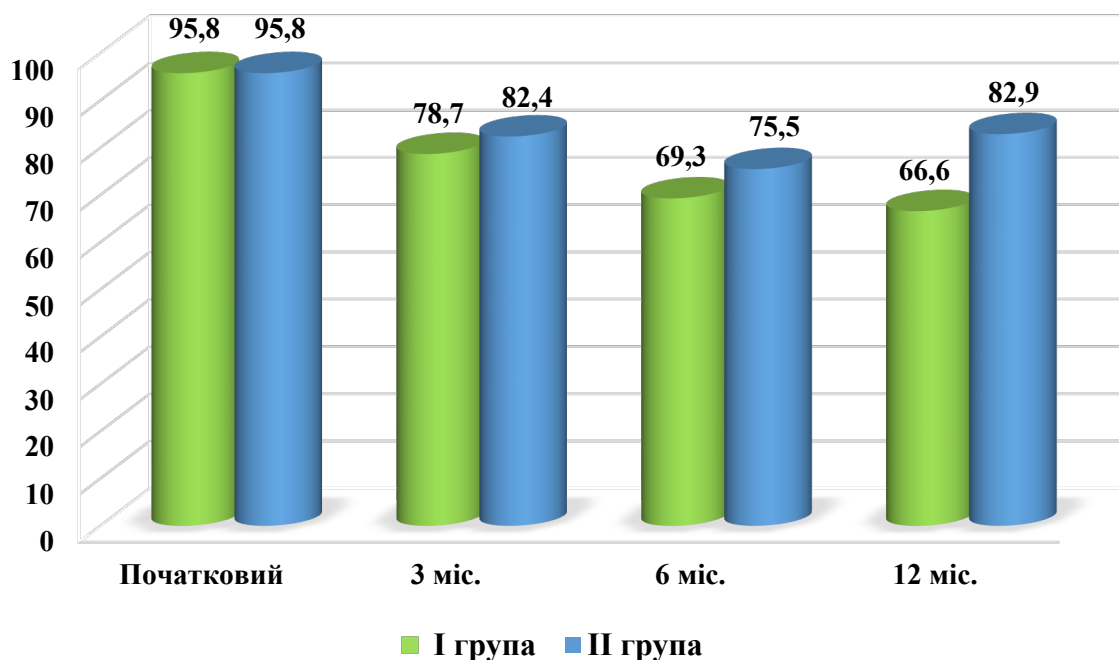


Рис. 6.3.1. Показники об'єму матки в процесі комплексного лікування, мл.

Аналіз представлених на рисунку 6.3.1. даних показав, що у хворих на тлі запропонованої комплексної терапії при динамічному спостереженні

об'єм матки має достовірне зниження протягом 12 місяців на 30,5% від початкового. Через 3 місяці в I групі даний показник зменшився в середньому на 17,8% ($78,7 \pm 9,24$ мл) через 6 місяців – на 27,7% ($69,3 \pm 7,85$ мл) від вихідного рівня. У II групі через 3 місяці об'єм матки зменшився на 14,0%, через 6 – на 21,2%; а через 12 місяців встановлено збільшення даного показника на 9,8% від даних, що спостерігалися на 6 місяці лікування ($82,9 \pm 10,1$ мл).

При аналізі ехограм ми оцінювали характер зміни М-ехо у жінок з аденоміозом протягом 12 місяців спостереження на тлі гормонотерапії (рис. 6.3.2). Вихідний рівень М-ехо у обстежуваних жінок з аденоміозом склав $15,5 \pm 3,34$ мм.

У жінок I групи на тлі комплексної терапії спостерігалось статистично достовірне зменшення М-ехо протягом вже на 3 місяці спостереження в 3,8 рази на 73,5% ($4,1 \pm 1,0$ мм), через 6 місяців – в 7 разів на 85,8% ($2,2 \pm 0,93$ мм). Через 12 місяців комплексної терапії відзначене статистично достовірне ($p < 0,05$) зростання показника М-ехо у 3,4 рази від результатів М-ехо на 6 місяці спостереження, проте він у всіх жінок I групи перебував в межах норми.

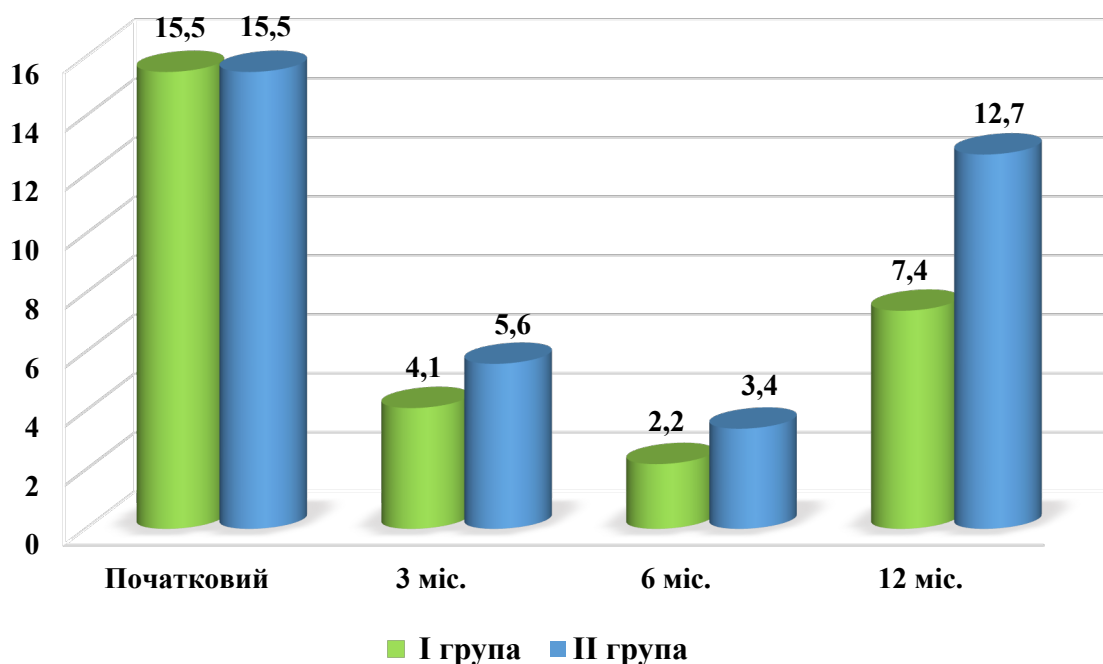


Рис. 6.3.2. Динаміка показників серединної маткової структури (М-ехо) протягом періоду спостереження.

У II групі на тлі дієногесту на 3 місяці також відзначене зменшення показника М-ехо в 2,8 рази на 63,9% ($5,6 \pm 1,3$ мм) та 6 місяці в 4,6 рази на 78,1% ($3,4 \pm 1,16$ мм), а на 12 місяці після відміни препарату зафіксоване достовірне зростання даного показника в 3,7 рази та мало тенденцію до гіперплазії ендометрію ($12,7 \pm 2,8$ мм), що може свідчити про рецидивування хвороби.

Таким чином, протягом 12 місяців спостереження в жінок з аденоміозом на тлі комплексної терапії відзначене статистично достовірне зменшення об'єму матки та величини М-ехо ($p < 0,05$).

З метою оцінки впливу терапії та зміни в процесі лікування, нами проведено морфологічне вивчення ендометрія в динаміці. Всім пацієнткам з аденоміозом до лікування виконана гістероскопія з біопсією ендометрія та проведене патогістологічне дослідження біоптату.

Через 6 місяців терапії всім пацієнткам проведена пайпель-біопсія ендометрія, з наступним гістологічним дослідженням аспірата. У II групі 41 (91,11%) жінки спостерігаються атрофічні зміни, псевдодецидуалізація строми без ознак атипії, зменшення кількості та активності залоз, конгестія; у 4 (8,9%) жінок зниження клітинної проліферації строми, трубчасті сплюснені епітеліальні контури. При статистичній обробці виявлені достовірні відмінності в морфологічній характеристиці ендометрія між вихідними даними та через 6 місяців гормонотерапії. Через 12 місяців у жінок II групи: у 25 (55,6%) - секреторна трансформація ендометрія, рання фаза; у 14 (31,1%) - ендометрій в стадії проліферації, у 6 (13,3%) проста неатипова гіперплазія ендометрія.

Всім жінкам з аденоміозом, що отримували запропоновану комплексну терапію проведена пайпель-біопсія ендометрія на 6 місяці. У 45 (100%) обстежуваних жінок відзначена атрофія ендометрія з поодинокими дрібними залозами. На 12 місяці спостереження у 38 (84,4%) пацієнток ендометрій перебував у стадії проліферації, клітинна строма, залози переважно прямі. У 6 (15,6%) жінок початкові ознаки секреторної трансформації, залозистий

епітелій з ознаками функціональної активності, залози ендометрія дещо розширені, строма – з децидуалоподібною реакцією, спіральні артерії подовжені.

При статистичній обробці виявлені достовірні відмінності в морфологічній характеристиці ендометрія між вихідними даними та через 12 місяців гормонотерапії ($p < 0,05$).

Таким чином, при проведенні аналізу нами відзначені статистично достовірні відмінності між I та II групами через 12 місяців спостереження ($p < 0,05$). У обстежуваних жінок, що отримували запропоновану нами комплексну терапію, через 6 місяців відзначена у 100% атрофія ендометрія, через 12 місяців – ендометрій в стадії проліферації, у II групі через 12 місяців – спостерігається функціональна активність ендометрія з тенденцією до гіперплазії ендометрія.

6.4 Оцінка якості життя обстежених хворих

Дослідження якості життя жінок з аденоміозом проведено шляхом одномоментного вивчення стану пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 на 12 місяці спостереження (через 6 місяців після проведеного лікування) (табл. 6.4.1.).

Диспареунія перед проведенням лікування зустрічалася у 59 (65,5%) жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Через 12 місяців лікування відмічалось достовірне зменшення диспареунії та спостерігалось у I групі лише у 3 (6,7%), а у II – у 12 (26,7%) жінок ($p < 0,05$).

В I групі медіани параметрів фізичного функціонування склали $83,2 \pm 3,1$ бали, рольового фізичного функціонування – $88,4 \pm 2,7$ бали, інтенсивності болю – $95,9 \pm 3,2$ бали, загального стану здоров'я – $90,3 \pm 3,9$ бали, що характеризують фізичний компонент здоров'я. В II групі медіани параметрів фізичного функціонування склали $60,1 \pm 2,9$ бали, рольового фізичного

функціонування – $48,8 \pm 4,1$ бали, інтенсивності болю – $53,2 \pm 3,8$ бали, загального стану здоров'я – $42,2 \pm 2,7$ бали.

Таблиця 6.4.1

Середні показники шкали якості життя SF-36 у обстежених жінок з аденоміозом після проведеного лікування, $M \pm m$, бали

Субсфери шкал	Групи жінок	
	I група (n=45)	II група (n=45)
PF – фізичне функціонування	$83,2 \pm 3,1^*$	$60,1 \pm 2,9$
RP – рольове фізичне функціонування	$88,4 \pm 2,7^*$	$48,8 \pm 4,1$
BP – фізичний біль	$95,9 \pm 3,2^*$	$53,2 \pm 3,8$
GH – загальний стан здоров'я	$90,3 \pm 3,9^*$	$42,2 \pm 2,7$
MH – психічне здоров'я	$94,6 \pm 2,9^*$	$63,1 \pm 4,6$
RE – рольове емоційне функціонування	$84,9 \pm 5,3^*$	$53,3 \pm 2,9$
SF – соціальне функціонування	$90,4 \pm 3,8^*$	$64,2 \pm 3,4$
VT – життєва активність	$96,8 \pm 4,1^*$	$58,3 \pm 4,2$

Примітка: *- різниця вірогідна відносно пацієнток II групи ($p < 0,05$).

В I групі медіани параметрів психічного здоров'я склали $94,6 \pm 3,1$ бали, рольового емоційного функціонування – $84,9 \pm 5,3$ бали, соціального функціонування – $90,4 \pm 3,8$ бали, життєвої активності – $96,8 \pm 4,1$ бали, що характеризують психічний компонент здоров'я. В II групі медіани параметрів психічного здоров'я склали $63,1 \pm 4,6$ бали, рольового емоційного функціонування – $53,3 \pm 2,9$ бали, соціального функціонування – $64,2 \pm 3,4$ бали, життєвої активності – $58,3 \pm 4,2$. Таким чином, інтегральний показник якості життя на тлі комплексної терапії складав – $724,5,2 \pm 3,6$ бали, на тлі дієногесту – $443,2 \pm 3,6$ бали, який в 1,6 рази перевищує аналогічний показник пацієнток II групи ($p < 0,05$), що свідчить про покращення фізичного та психічного

компонентів здоров'я у жінок з аденоміозом на фоні запропонованої нами терапії.

Таким чином, застосування комплексної терапії поліпшує показники фізичного та психічного компонента здоров'я, що підвищує рівень якості життя жінок з аденоміозом на відміну від традиційного лікування.

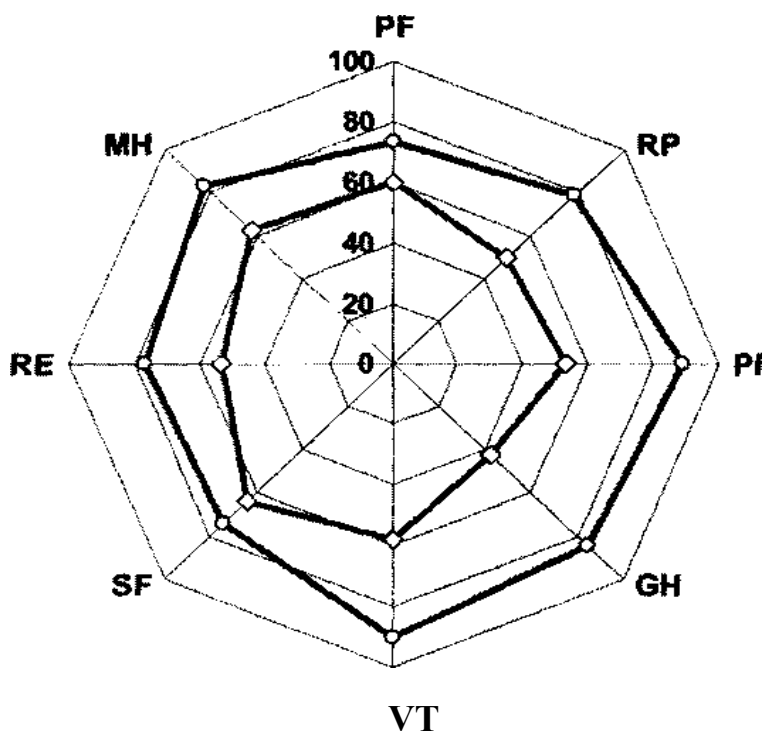


Рис. 6.4.1. Параметри якості життя через 12 місяців спостереження

RF - фізичне функціонування; RP - рольове фізичне функціонування; PI - інтенсивність болю; GH - загальний стан здоров'я; MH - психічне здоров'я; RE - рольове емоційне функціонування; SF - соціальне функціонування; VT - життєва активність.

Порівняльний аналіз показав наявність статистично достовірних розходжень в I та II групі за інтегральним критерієм якості життя ($p < 0,05$) і по кожній з його складових ($p < 0,05$ для всіх порівнянь).

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Сусак К.І., Курочка В.В. Комплексне лікування аденоміозу у жінок репродуктивного віку . Медична наука України. Том 21. №4. 2025. – С. 13-22.
DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2025.02>

2. Сусак К.І., Курочка В.В., Шаповалюк О.В. Оцінка психологічного стану жінок з аденоміозом на фоні тривалого призначення гормональної терапії. Український науково-медичний молодіжний журнал. Науково-практична конференція з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів 2023 року», м. Київ 15 вересня 2023 року С. 88-89

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аденоміоз є поширеним захворюванням, займає третє місце в структурі гінекологічної патології, вражає близько 53 % жінок репродуктивного віку та супроводжується непліддям – 25-50% (G. Pados, 2023) [198].

Дані літератури останніх років підтверджують консервативний підхід в аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Провідними фахівцями Beniuk V.O (2016), Щербина М.О., Потапова Л.В. (2023) визнано, що ендометріоз матки поширене та тяжке гінекологічне захворювання, яке негативно впливає на загальний стан, працездатність, репродуктивне здоров'я та якість життя жінок [67, 88]. Активну зацікавленість клініцистів до даної проблеми пояснюють високою частотою рецидиву аденоміозу.

У нашому дослідженні для визначення ступеня поширення аденоміоза використовувалася класифікація, запропонована Американським товариством фертильності відповідно наказу МОЗ України № 319 «Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом» від 06.04.2016 [57].

Вік жінок обстежуваних груп склав від 21 до 45 року (в середньому $36,7 \pm 3,5$ років). Проведені дослідження показали відсутність достовірної різниці між основною та контрольною групами. Середній вік жінок з аденоміозом склав $35,1 \pm 3,7$, контрольної групи - $37,3 \pm 3,3$ роки, що не мало статистично достовірної різниці між групами ($p > 0,05$). Аналіз вікових даних жінок з аденоміозом підтверджує літературні дані, що генітальний ендометріоз хвороба жінок репродуктивного віку Zervou MI, (2022); Чехунова А.О. (2021); Collie B (2025) [62, 107, 267].

В даній роботі привертає увагу вплив соціальних факторів на виникнення аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Захворювання зустрічалось у 78,8% жінок-службовців з інтелектуально-розумовою працею

та нервово-психічним навантаженням на робочому місці, що в 1,4 рази перевищувало показники контрольної групи – 56,6%.

Аналіз сімейного стану жінок досліджуваних груп, аденоміоз зустрічається у 55,6% жінок, які перебувають у незареєстрованому шлюбі та 2,2% самотніх, це в 2,9 рази перевищувало показники контрольної групи (20,0%).

Вивчення сімейного анамнезу показало, що 88,9% пацієнток мали обтяжену спадковість: ендометріоз різної локалізації відмічався у 31,1% родичів основної групи, лейоміома матки – у 25,5%, новоутворення яєчників – у 16,7%, що співпадає з результатами Хміль С. В. (2019); Пирогова В.І. (2023); Askarova Z.Z. (2025) [39, 60, 83].

Проведений аналіз репродуктивної функції у обстежуваних груп жінок: висока частота 26,7% непліддя у основної групи жінок, з них первинне – 14 (15,6%), що і спонукало їх до поглибленого обстеження та виявлення причини. Отримані результати співпадають з даними літературних джерел, висока частота непліддя (до 50,0%) у разі ендометріозу описана Юзько О. М. (2022); Pados G., (2023) [69, 198].

У кожної 4 жінки (25,6%) основної групи обстеження відмічався патологічний перебіг пологів (ручна ревізія стінок матки, накладання акушерських щипців, пологовий травматизм матері), що статистично достовірно відрізнялося від даних показників контрольної групи 6,7% ($p < 0,05$). Родорозрішення шляхом операції кесарева розтину проводилося 28,9% жінкам основної групи, ці дані співпадають з дослідженням Говсеєва Д.О. (2025) [15].

Найбільш часті скарги у жінок з аденоміозом на біль внизу живота 100,0%, диспареунію 65,6%, посилення болю під час менструацій 100,0%; рясні тривалі менструації 91,1%, перед- та постменструальні кровомазання 74,4%, що також відзначають та підтверджують наші дослідження Чехунова А.О. (2021), Крижановська О.І. (2023), Horne AW (2022) [22, 62, 142].

Із проведеного нами аналізу статевого життя обстежуваних груп у 59 (65,5%) жінок основної групи спостерігалася диспареунія, в контрольній групі – не відмічалася. Це підтверджено результатами дослідження Семенюк Л.М. (2025); Крижановська, О. І. (2023); Youseflu S (2020), що ендометріоз супроводжується порушенням сексуальної функції жінок, дані розлади у статевій сфері впливають на відношення у сім'ї та суспільстві [22, 42, 263].

Вивчаючи анамнез життя обстежуваних груп жінок, ми з'ясували частоту перенесених захворювань та наявність супутньої екстрагенітальної патології. Майже у кожної другої жінки основної групи 46,7% спостерігалися захворювання дихальної системи (пневмонія, бронхіт, бронхіальна астма), у 42,2% - захворювань шлунково-кишкового тракту (гастрит, дуоденіт, коліт, дивертикуліт); у 31,1% - захворювання гепатобіліарної системи (холецистит, жовчо-кам'яна хвороба, гепатит); у 24,4% - захворювання серцево-судинної системи (аритмія, артеріальна гіпертензія, міокардит), що співпадають з даними Щербина М. О. (2023); Сендецький С. С. (2024) [44, 68].

Аналіз становлення менструального циклу показав, що менархе з'явилася у віці від 13 до 15 років у 72,2% хворих та 73,3% жінок контрольної групи відповідно та не мало статистично достовірної різниці між групами ($p > 0,05$).

У жінок з аденоміозом спостерігалось в нашому дослідженні порушення менструального циклу: рясні тривалі менструації у 91,1%, пре- та постменструальні кров'яністі виділення у 74,4%, міжменструальні та ациклічні кров'яністі виділення зі статевих шляхів у 31,1%. Наші дані співпадають з даними Бенюк В.О., (2017); Семенина Г. Б. (2025) [6, 41]. Порушення менструального циклу у обстежуваних жінок з аденоміозом мали поєднаний характер та у більшості випадків розцінювалися як тяжкі.

Найчастіше менструальний цикл поєднувався з вираженим больовим синдромом, кровотечею, анемізацією, подовженою тривалістю менструацій, це погіршувало соматичний статус жінки, знижувало працездатність та якість життя.

Гінекологічні захворювання мають місце у всіх жінок основної групи і це підтверджує зв'язок обтяженого гінекологічного анамнезу обстежених хворих із розвитком аденоміозу. Серед гінекологічної патології найчастіше зустрічались гострі та хронічні запальні процеси матки та додатків спостерігалися у 52,2%, це підтверджують дані літературного дослідження Бакун О.В. (2019) [2].

Звертає на себе увагу висока частота гінекологічних операцій, особливо внутрішньоматкових у жінок основної групи з аденоміозом. Отримані результати можуть свідчити про те, що виникаючі зміни в периферичних ланках статеві системи в наслідок травми, сприяють розвитку ендометріозу, що підтверджено даними літератури Leyendecker G. (2015), Курочка В.В. (2018), Nodler J.L. (2020) [27, 169, 195].

Встановлено, що у більшості обстежуваних жінок з аденоміозом захворювання тривале та рецидивуюче, тривалість захворювання варіювала від декількох місяців до 10 років (в середньому $4,6 \pm 1,2$). Характерно те, що більшість хворих на аденоміоз пов'язують початок клінічного прояву захворювання з внутрішньоматковими втручаннями у минулому.

Виділяють декілька теорій розвитку ендометріозу: імплантаційна; лімфо- і гематогенна дисемінація ендометріюїдних клітин; дизонтогенетична; метастатична, гормональна [30]. Найпоширенішою є трансплантаційна теорія: клітини ендометрію потрапляють у суміжні тканини внаслідок ятрогенних втручань. Доказом трансплантаційної теорії є тенденція до збільшення частоти ендометріозу, пов'язаного з попередніми внутрішньоматковими втручаннями. За результатами нашого дослідження, у 26 (28,9%) пацієнток з аденоміозом в анамнезі були пологи шляхом операції кесарів розтин. Трансплантаційну теорію підтверджує також дослідження інших вчених Carsote M. (2020), Говсеєва Д.О. (2025): пересаджені в передню черевну стінку клітини ендометрію проліферували, утворюючи вогнища ендометріозу [15, 97].

Важливо відзначити, що 36,7% обстежених пацієнток з аденоміозом отримували раніше гормональну терапію з метою корекції і відновлення менструального циклу та профілактики рецидивів хвороби. Препарати з дієногестом приймали 15,6% жінок, комбіновані оральні контрацептиви - 12,2%, гестагени - 6,7%, агоністи гонадотропін-рилізінг гормону - 2,2%. Незважаючи на прийом гормональних препаратів в минулому клінічні прояви ендометріозу у обстежуваних жінок досить виражені, це свідчить про рецидивування хвороби, що і підтверджує літературні дані (Бенюк В.О. (2017), Лещова О.Д. (2024), Татарчук Т.Ф. (2021)) – частота рецидивів ендометріозу 20,0-40,0% [29, 51, 6].

Можливо, це пов'язано з нестійким, короткочасним ефектом від раніше проведеної терапії, або підвищеною агресивністю патологічного процесу. За даними зарубіжних авторів частота рецидивів при даних патологічних станах досягає 50% (Just P.A.(2021), Zakhari, A. (2021)) [158, 265].

Незважаючи на сучасні досягнення медицини в діагностиці аденоміозу не втратило свого значення бімануальне дослідження. При проведенні бімануального гінекологічного обстеження спостерігалася значна варіабельність розмірів матки, лише у 8,9% жінок розміри матки були в межах норми. Збільшення матки, що відповідає 4-5 тижневій вагітності, виявлено у 60,0%, 6-7 тижневій вагітності - у 24,4%, більше 8 тижнів вагітності – у 6,7%. У більшості пацієнток тіло матки має кулясту форму, болючість при пальпації, такі ж дані отримані Печеряга С. В. (2022); Чехунова А. О. (2021); Ishizawa C. (2023); Yang (2022) [38, 63, 152, 259].

На думку Adamczyk M. (2022) характерним клінічним симптомом аденоміозу при бімануальному дослідженні є зміна розмірів матки залежно від фази менструального циклу [74]. Однак у нашому дослідженні ми не виявили варіабельності розмірів матки відносно фаз менструального циклу, що співпадає з даними Толстанова Г.О. (2023), на думку автора, розміри матки ознака не постійна і носить суб'єктивний характер [54].

При УЗД скринінгу для характеристики розмірів матки використовували два показники: об'єм матки та товщину М-ехо. У жінок з аденоміозом вихідний середній показник об'єму матки склав $95,8 \pm 14,6$ мл. Відзначена також округлість форми матки у 100,0%, асиметричне потовщення однієї зі стінок – 88,9%; неоднорідну, гіперехогенну структуру міометрія - 97,8%; аномальні анехогенні включення до 3 мм - 93,3%; нерівномірність товщини ендометрія - 82,2%; зазубреність базального шару ендометрію – 60,0%; наявність ехонегативних трубчастих структур – 77,8%. Отримані результати УЗД при аденоміозі порівнянні з даними Бойчук А. В. (2023); Чехуанова А. О. (2021); Bahutair SN (2024) [10, 63, 84].

При проведенні ультразвукового дослідження протягом періоду спостереження відзначено статистично достовірне зменшення розмірів матки на тлі гормонального лікування у жінок з аденоміозом. У хворих на тлі запропонованої комплексної терапії об'єм матки має достовірне зниження протягом 12 місяців на 30,5% від вихідного. Через 3 місяці в I групі даний показник зменшився в середньому на 17,8% ($78,7 \pm 9,24$ мл) через 6 місяців – на 27,7% ($69,3 \pm 7,85$ мл). У II групі через 3 місяці - на 14,0%, через 6 – на 21,2%; а через 12 місяців встановлено збільшення даного показника на 9,8% від даних, що спостерігалися на 6 місяці лікування ($82,9 \pm 10,1$ мл). Наші спостереження підтверджують дані авторів Carozzi VA. (2024); DiVasta AD. (2015), що показали зменшення розмірів матки на тлі застосування гормонотерапії у разі ендометріозу [95, 116]. Отримані результати дещо відрізняються від даних Fanis P. (2023), що описали у своїх дослідженнях, значне зменшення розмірів матки від вихідного рівня на тлі а-ГнРГ [120].

Оцінюючи вплив гормональної терапії на стан ендометрія, нами проведений аналіз змін серединної маткової структури (М-ехо) в динаміці спостереження. У жінок I групи спостерігалось достовірне зменшення М-ехо на 3 місяці спостереження в 3,8 рази на 73,5% ($4,1 \pm 1,0$ мм), через 6 місяців – в 7 разів на 85,8% ($2,2 \pm 0,93$ мм). Через 12 місяців комплексної терапії відзначене

достовірне зростання даного показника у 3,4 рази від результатів на 6 місяці спостереження, проте він у всіх жінок I групи перебував в межах норми. У II групі на 3 місяці також відзначене зменшення показника М-ехо в 2,8 рази на 63,9% ($5,6 \pm 1,3$ мм) та 6 місяці в 4,6 рази на 78,1% ($3,4 \pm 1,16$ мм), а на 12 місяці зафіксоване достовірне зростання в 3,7 рази та мало тенденцію до гіперплазії ендометрію. Отримані дані співпадають з дослідженнями Оріщак І.К. (2022); Gargett CE (2016), Daniilidis A (2022) [33, 110, 130].

Для патоморфологічної оцінки стану ендометрія у жінок з аденоміозом проводилася пайпель-біопсія ендометрія. При проведенні аналізу нами відзначені статистично достовірні відмінності між I та II групами. У обстежуваних жінок, що отримували запропоновану нами комплексну терапію, через 6 місяців відзначена у 100% атрофія ендометрія, через 12 місяців – ендометрій в стадії проліферації, у II групі через 12 місяців – спостерігається функціональна активність ендометрія з тенденцією до гіперплазії ендометрія. Аналогічні дані отримані Ситніковою В.О. (2024); Huang M (2017), Harmsen MJ (2022) [47, 137, 146].

Вивчення впливу комплексної терапії та дієтогесту показало вірогідно значиме зменшення об'єму матки, виражену супресію ендометрія, що приводило до значного закономірного зменшення менструальної крововтрати. Істотне зменшення менструальної крововтрати спостерігалось у хворих з аденоміозом вже через 3 місяці після початку терапії: в I групі - на 100%, у II – на 68,2%. Об'єм крововтрати через 3 місяці гормонотерапії склав в I групі 0 балів, у II групі - $27,2 \pm 7,3$ бали. Кров'яністі виділення на тлі прийому дієтогесту спостерігались у 9 (20,0%) жінок, у разі використання комплексної терапії – не визначались у жодної жінки. Через 12 місяців у пацієнток I групи об'єм менструальної крововтрати склав $50,6 \pm 9,4$ балів, у II групі - $88,3 \pm 10,2$ бали, що в 1,7 рази перевищувало показники I групи жінок. Отримані дані співпадають з думкою Patel BG. (2017); Kolanska K. (2021) [167, 202].

Зменшення об'єму менструальної крововтрати на тлі лікування закономірно привело до зміни менструальної функції у обстежуваних жінок з аденоміозом. На тлі терапії комплексної гормональної терапії аденоміозу протягом 6 місяців відзначена у всіх жінок аменорея, а на 12 місяці спостереження – у всіх обстежуваних жінок I групи - нормалізація менструального циклу. У II групі на тлі прийому дієногесту спостерігалися випадки кров'янистих виділень на 3 та 6 місяці терапії, на 12 місяці спостереження у кожної третьої жінки відмічалися надмірні тривалі менструації. Наші дані співпадають з результатами Vannuccini C. (2022), проте дещо відрізняються від думки Татарчук Т.Ф. (2021), щодо ефективності дієногесту у разі ендометріозу [51, 240].

Зменшення менструальної крововтрати супроводжувалося стабілізацією гематологічних показників. Тенденція підвищення рівнів гемоглобіну, сироваткового заліза та феритину у відзначена вже після перших трьох місяців терапії. В процесі гормонотерапії зафіксовано зростання рівня гемоглобіну на 3-ому та 6-ому місяці спостереження в обох досліджуваних групах: на 3 місяці у пацієнток I групи на 14,8%, у пацієнток II групи – на 12,1%; на 6 місяці у I групі – на 22,9%, у II – на 17,0% від початкового. Через 12 місяців у жінок I групи зберігалась тенденція до зростання показника – на 27,2% від початкового рівня ($130 \pm 8,2$ г/л). В II групі після припинення гормонотерапії відмічалось зниження рівня гемоглобіну, в середньому, до $111,5 \pm 7,4$ г/л, що зумовлено рясними менструаціями після відміни терапії. Ці дані підтверджені в роботі Сидоренко, А. В. (2020) [45].

Динаміка підвищення рівня феритину та сироваткового заліза простежувалася протягом періоду лікування. Через 3 місяці у жінок I групи показник рівня феритину підвищився в 1,6 рази, через 6 місяців – в 3,3 рази, через 12 місяців – в 4,4 рази від вихідного рівня. У II групі рівень феритину на 3 місяці збільшився в 1,5 рази, на 6 місяці - в 3,1 рази порівняно з вихідним рівнем. Через 6 місяців після відміни дієногесту у пацієнток II групи

спостерігалась тенденція до зниження рівня феритину. Вихідний рівень сироваткового заліза у жінок з аденоміозом складав $8,3 \pm 1,7$ мкмоль/л проти $10,5 \pm 1,5$ мкмоль/л в контрольній групі. У жінок I групи на тлі комплексної терапії зазначений показник мав тенденцію до підвищення: на 3 місяці – в 1,5 рази, на 6 місяці – в 2 рази, через 12 місяців – в 2,5 рази. У II групі через 3 місяця терапії дієногестом також відзначено підвищення сироваткового заліза в 1,4 рази; через 6 місяців – в 1,7 рази. Через 6 місяців у пацієток II групи після відміни дієногесту, тобто на 12 місяці спостереження, виявлено тенденцію до зниження рівня сироваткового заліза на 23,6%, що обумовлено відновленням менструальних кровотеч.

Ці дані свідчать про високу ефективність розробленої комплексної гормонотерапії у профілактиці та лікуванні вторинної залізодефіцитної анемії, пов'язаної з рясними та тривалими менструаціями у хворих аденоміозом. Аналогічні результати отримані Щербина М. О. (2023); Бенюк В.О. (2017); Maybin JA (2015) [6, 67, 179].

Оцінка інтенсивності больового синдрому до та в динаміці лікування показала зменшення больових відчуттів пацієнтами вже через три місяці терапії. До початку лікування всі обстежені жінки з аденоміозом скаржились на біль, рівень інтенсивності якого складав $8,8 \pm 0,9$ балів. Через 3 місяці застосування гормональної терапії хворі обох груп відзначали зменшення больових відчуттів: у пацієток I групи - зниження інтенсивності болю на 67,0%; в II – на 40,9%. Через 6 місяців в I групі жінки не відмічали болю, в II групі показники знизились на 84,1% від вихідного рівня. На 12 місяці спостереження в усіх жінок I групи відмічалась відсутність больового синдрому, у жінок II групи інтенсивність болю мала тенденцію до зростання і складала $5,5 \pm 0,6$ балів, що за шкалою числової оцінки відповідає середньому ступеню інтенсивності. Ці дані підтверджують літературні джерела Пирогова В. І. (2023); Соломко, О. Б.(2022); Vercellini P (2018); Wu, Q. (2023) [39, 48, 243, 254].

Результати гормонального обстеження жінок з аденоміозом, вказують на істотні зміни гонадотропної функції гіпофізу та стероїдогенезу гонад. На тлі комплексної терапії спостерігалось зниження рівня ФСГ в 2 рази, ЛГ в 1,5 рази та естрадіолу в 1,9 рази у жінок з аденоміозом у порівнянні з вихідними даними на відміну від результатів II групи, де після відміни дієногесту на 12 місяці спостереження рівень естрадіолу підвищився та становив $0,65 \pm 0,04$ нмоль/л, що свідчить про можливий рецидив хвороб. Про зміни гормонального статусу у жінок з ендометріозом на тлі гормонотерапії підтверджують дані літературного дослідження Щербини М.О. (2024), Крижановська О. І. (2024); Ярошук Ю. П. (2023); Vannuccini S (2022), Takaesu Y (2016); de Souza Gaio G (2025) [24, 66, 71, 227, 231, 240].

Всім жінкам основної та контрольної групи визначали концентрацію онкомаркерів крові СА-125, СА-19-9, РЕА. Найбільш показовим тестом при аденоміозі являється СА-125. У нашому дослідженні ми використовуємо даний онкомаркер при динамічному контролі ефективності проведеної терапії.

Рівень СА-125 у жінок основної групи складав $42,6 \pm 3,53$ ОД/мл, що в 3,2 рази перевищував показники контрольної групи ($13,2 \pm 2,84$ ОД/мл). Нормалізація показників СА-125 на тлі проведеної гормональної терапії спостерігалась в обох обстежуваних групах: у I групі на 3 місяці комплексної терапії зниження показника в 1,9 рази, в II групі – в 1,7 рази; на 6 місяці в I групі - в 3,8 рази, в II групі – в 3,4 рази. На 12 місяці спостереження у жінок I групи показник онкомаркера СА-125 знизився в 4,4 рази ($9,6 \pm 1,97$ ОД/мл) від вихідного рівня. Після припинення прийому дієногесту у жінок II групи відзначалось підвищення рівня СА-125 до $21,8 \pm 3,2$ ОД/мл, що може свідчити про можливість прогресування аденоміозу. Отримані результати при аденоміозі порівнянні з даними Лещової О.Д. (2024); Бакун О. В. (2024); Tang Y. (2023) Yang F. (2024) [1, 29, 233, 260].

Значне місце в дослідженнях аденоміозу посідає вивчення ролі імунних факторів. У патогенезі аденоміозу беруть участь різні компоненти імунної

системи, роль яких має першочергове значення. На сьогодні велика увага приділяється вивченню ролі натуральних кілерів (NK-клітин) у розвитку ендометріозу. NK-клітини модифікують і лізують ектопічний ендометрій, порушення їх активності сприяє виникненню аденоміозу і підвищенню його інвазивності. Було виявлено зниження цитотоксичності NK-клітин до аутологічного ендометрію та зниження їх активності в крові і перитонеальній рідині. Відзначено низький вміст диференційованих натуральних кілерів в периферичній крові хворих на аденоміоз. В здійсненні контрольно-регуляторної функції має важливе значення локально продукуючі фактори росту та цитокіни імунного походження, які впливають на процеси проліферації, диференціювання різних клітин.

У жінок з аденоміозом в нашому дослідженні на основі визначення цитотоксичної активності NK-клітин встановили, що цитотоксичний індекс NK-клітин був у 1,8 рази нижчим, ніж в контрольній групі, що становило $27,6 \pm 2,0\%$ проти $48,9 \pm 2,4\%$. Рівень цитотоксичного індексу NK-клітин впродовж 12 місяців спостереження в II групі на тлі проведеної терапії дієногестом залишався низьким та достовірно не змінювався. На тлі комплексної терапії даний показник через 3 місяці збільшився в 1,4 рази, через 6 місяців – в 1,8 разів від вихідних даних і досяг нормативних значень. Через 12 місяців спостереження показники імунного статусу жінок перебували в межах норми і не мали статистично достовірної різниці від даних на 6 місяці після завершення курсу комплексного лікування. Порушення імунного статусу у жінок з аденоміозом також відзначають в дослідженнях Бігун Р.В. (2022), Beniuk VO (2016); Symons LK (2018), Xie Q (2019), Sikora J (2017); Fan YY (2018) [7, 88, 119, 222, 230, 255].

Вивчення якості життя жінок репродуктивного віку з аденоміозом у дослідженні підтвердило результати Бойчук, А. В. (2023), Ishizawa, C. (2023), Gallagher JS. (2018), що застосування розробленої нами комплексної терапії значно поліпшує параметри фізичного функціонування, загального стану

здоров'я та життєвої активності, покращує показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я, тим самим підвищує рівень якості життя жінок (інтегральний показник якості життя в 1,7 разів більший в порівнянні з II групою на тлі дієногесту) [10, 127, 152].

Таким чином, аналізуючи підсумки даного дослідження, ми визначили показання до комплексної терапії. На тлі даного лікування спостерігається відсутність побічних ефектів, больового синдрому, зменшення об'єму матки, нормалізація статевої функції, імунного статусу, гормонального стану ГГЯС, менструального циклу та об'єму менструальної крововтрати, що сприяє стабілізації гематологічних показників та значно поліпшує параметри фізичного та психологічного здоров'я та підвищує якість життя хворих.

ВИСНОВКИ

1. Предикторами аденоміозу є: обтяжена спадковість (88,9 %), незаміжні та одинокі жінки (60,0 %); службовці з інтелектуально-розумовою працею та нервово-психічним навантаженням на робочому місці (78,9 %), супутня екстрагенітальна патологія (82,2 %), порушення менструального циклу (91,1 %), запальні процеси матки і додатків (52,2 %), патологія шийки матки (46,7 %), артифіційні (77,8 %) та самовільні (20,0 %) аборти; внутрішньоматкові оперативні втручання (76,6 %).
2. У жінок з аденоміозом встановлена істотна дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, рівень ФСГ в 1,4 рази та рівень ЛГ в 1,7 рази перевищував даний показник здорових жінок; характерна гіперестрогенемія протягом усього менструального циклу та гіпопрогестеронемія.
3. Для діагностики та контролю ефективності терапії у жінок з аденоміозом показовим є визначення концентрації онкомаркера СА-125.
4. У жінок з аденоміозом встановлено порушення імунної системи, про що свідчить низький цитотоксичний індекс НК $27,6 \pm 2,0$ % (у 1,8 рази нижче контрольної групи).
5. У жінок з аденоміозом застосований лікувальний комплекс вплинув на зниження показників онкомаркера СА 125 в 3,7 рази, підвищення рівня гемоглобіну в 1,3 рази, феритину в 4,4 рази, сироваткового заліза в 2,5 рази в динаміці спостереження у порівнянні з терапією дієногестом.
6. Запропонована комплексна терапія сприяла збільшенню цитотоксичного індексу НК-клітин в 1,7 рази, зниженню рівня ФСГ в 2 рази, ЛГ в 1,5 рази та естрадіолу в 1,9 рази у жінок з аденоміозом у порівнянні зі стандартизованими методами лікування.
7. Використання комплексної терапії аденоміозу достовірно підвищує параметри фізичного функціонування, загального стану здоров'я та життєвої активності, покращує показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я, тим самим підвищує рівень якості життя жінок (інтегральний

показник якості життя в 1,7 разів більший в порівнянні з II групою).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплекс діагностичних маніпуляцій жінкам з аденоміозом необхідно включати визначення інтенсивності болю, об'єму менструальної крововтрати; гормональний, інфекційний, онкологічний та імунологічний скринінги; трансвагінальне ультразвукове сканування, гістероскопію з біопсією ендометрія та подальшим проведенням патогістологічного дослідження.

2. Використання запропонованої комплексної терапії: агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) - 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз в 28 діб протягом 6 місяців, імуномодулятор до складу якого входять флавоноїди – по 1 капсулі 1 раз на добу 1 місяць, вагінальні супозиторії з гіалуроновою кислотою з 3-го по 6-й місяць по 1 на ніч 10 діб (3 курси), ректальні супозиторії зі стрептокіназою 15000 МО та стрептодорназою 1250 МО у 1-й, 3-й, 5-й місяці лікування по 1-му на ніч 10 діб доцільно при аденоміозі у жінок репродуктивного віку.

3. Протягом комплексної гормонотерапії аденоміозу у жінок репродуктивного віку діагностичний скринінг необхідно проводити на 3, 6 місяці з метою контролю динаміки лікування, виявлення ускладнень та на 12 місяці спостереження (через 6 місяців після відміни терапії) з метою попередження рецидивів даного захворювання та оцінки ефективності проведеної терапії.

4. Рекомендовано проводити оцінку якості життя жінок після застосування комплексного лікування аденоміозу за допомогою опитувальника SF-36, що характеризує компоненти фізичного та психічного здоров'я; визначає ефективність проведеної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баkun О. В. Сучасні неінвазивні методи діагностики генітального ендометріозу, асоційованого із безпліддям. Клінічна анатомія та оперативна хірургія, 2024, 23.1: 153-159. DOI: 10.24061/1727-0847.23.1.2024.21
2. Баkun О. В, Ткачук А.І. Вплив генітального ендометріозу та супутніх захворювань на безпліддя за даними ретроспективного аналізу хвороби. Буковинський медичний вісник. 2019;23(4):9-15. doi:10.24061/2413-0737.XXIII.4.92.2019.83
3. Баkun О.В., Юзько О.М. Генітальний ендометріоз, асоційований із безпліддя. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(2):33-7. DOI: 10.24061/1727-0847.21.2.2022.20
4. Баkun, О. В., Юзько О.М. Діагностика генітального ендометріозу методами поляризаційно-фазової інтроскопії полікристалічної структури. Клінічна анатомія та оперативна хірургія, 2023, 22.4: 6-13. DOI: 10.24061/1727-0847.22.4.2023.40
5. Баkun, О. В. Діагностика ендометріозу методами дифузної інтроскопії тезіограм розсіюючих дегідратованих плівок сироватки крові. Клінічна анатомія та оперативна хірургія, 2024, 23.3: 94-102. DOI: 10.24061/1727-0847.23.3.2024.55
6. Бенюк В.О., Курочка В.В, Бенюк С.В., Алтібаєва Д.М.. Менструальна функція у жінок з аденоміозом в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрія на тлі гормонотерапії. Здоровье женщины 4(120)/2017.- С. 115-118. DOI: 10.15574/HW.2017.120.115
7. Бігун Р.В., Генік Н.І., Крижанівська А.Є., Дзьомбак В.Б., Гаврилюк Г.М., Островська О.М. Фармакологічна корекція імунометаболічних порушень у пацієнток з ендометріомою на тлі хронічних запальних процесів репродуктивної сфери. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(2):21 -8. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261802>
8. Боднарюк, О. І., Клоченко, Я. І. Ендометріоз як причина безпліддя

у жінок. In The 12 th International scientific and practical conference “International scientific innovations in human life”(June 8-10, 2022) Cognum Publishing House, Manchester, United Kingdom. 2022. 991 p. (p. 68). ISBN 978-92-9472-195-2

9. А.В. Бойчук. Ендометріоз: сучасні гайдлайни та практичний досвід лікування. «Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія» № 5 (41) 2021: 12-14. https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Akush_5_2020/Akush_5_2021_st12-14.pdf

10. Бойчук, А. В., Герман, Д. Г., Дубосарська, Ю. О., Захаренко, Н. Ф., Калугіна, Л. В., Косей, Н. В., ... & Яроцька, Н. В. (2023). Резолюція І Українського форуму експертів з ендометріозу «Медикаментозна терапія тазового болю, пов'язаного з ендометріозом. Якість життя жінки у фокусі». Репродуктивна ендокринологія, (70), 8-14. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.70.8-14>

11. Візняк, Т. Б. Вплив ендометріозу на гормональну систему жінок: клінічні наслідки та перспективи лікування. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2024, 2 (100):109-115. DOI: 10.11603/1681-2786.2024.2.14796

12. Візняк Т. Б. Оптимізація протоколів контрольованої оваріальної стимуляції у жінок з генітальним ендометріозом у програмах допоміжних репродуктивних технологій : дис. ... д-ра філософії : 222 "Медицина" / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. Тернопіль, 2025. 178 с. <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/18202>

13. Волошинович Н.С., Приймак С.Г. Особливості стану мікробіоценозу органів репродуктивної системи при гіперпластичних процесах ендометрія. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2022;21(2):27-32. DOI: 10.24061/1727-0847.21.2.2022.19

14. Гаврюшов, Д. М., Сенчук, А. Я., Заболотна, А. В., & Калюжна, В. М. (2024, October). Значення модифікаторів хроматину в патогенезі ендометріозу. In The 3 rd International scientific and practical conference

“Scientific research: modern challenges and future prospects”(October 21-23, 2024)
MDPC Publishing, Munich, Germany. 2024. 503 p. (p. 54). ISBN 978-3-954753-06-2

15. Говсєєв Д.О., Гончаренко В.М., Курочка В.В., Усевич І.А., Ковалюк Т.В., Шаповалюк О.В. Ендометріоз післяопераційного рубця: актуальність сьогодення. Український журнал «Здоров'я жінки» №1(176).-2025.С.17-22. DOI: 10.15574/HW.2025.1(176).1722

16. Гопчук О.М., Саманів В.П. Проблема тонкого ендометрія. Нові можливості інгібіторів ФДЕ-5. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(2):47-52. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261807>

17. Жилка, Н. Я., Щербінська, О. С. Роль гестагенів у лікуванні ендометріозу. Репродуктивне здоров'я жінки, 2023, 8: 47-54. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297794>

18. Запорожан, В. М., Гладчук, І. З., Рожковська, Н. М., Гайдаржі, Х. Д. (2022). Глибокий ендометріоз: огляд сучасних рекомендацій та власні дані. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2022, 2 (50): 26-36. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(50\).2023.274979](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(50).2023.274979)

19. Запорожченко, М. Б.; Степанов, Г. Ф.; Булгар, А. В. Характеристика показників гемостазу і маркерів запалення у жінок репродуктивного віку з аденоміозом у постковідному періоді. Одеський медичний журнал, 2024, 3: 52-56. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-9>

20. Коритко, О. О., Фартушок, Т. В. Нові можливості корекції гормональних порушень і оксидативного стресу в жінок з генітальним ендометріозом. Міжнародний ендокринологічний журнал, 2024. 1 (20): 41-47. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1356>

21. Корнацька, А. Г., Трохимович, О. В., Чубей, Г. В., Ревенько, О. О., Калюта, А. О., Полуянова, О. М., Зінченко, М. В. Особливості клінічного перебігу захворювання та психоемоційний стан жінок з лейоміомою матки та аденоміозом, які зазнали впливу чинників військової агресії. Репродуктивне

здоров'я жінки, 2024 (7): 16-21. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2024.315354>

22. Крижановська, О. І. (2023). Жіноча сексуальна дисфункція— мультидисциплінарна проблема розладів репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку. Огляд літератури. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія 4 (84) 2023: 32. <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-4-32>

23. Крижановська ОІ. Клінічна характеристика жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом. Український журнал Здоров'я жінки.2024; 1(170): 32-37. doi: 10.15574/HW.2024.170.32

24. Крижановська, О. І., Говсєєв, Д. О. (2024). Особливості змін гормонального профілю жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та генітальним ендометріозом у процесі лікування. Одеський медичний журнал, (2), 40-44. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-7>

25. Крижановська, О. І., Семенюк, Л. М. Фізіологічна характеристика пацієнток репродуктивного віку з жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом (порівняння клініко-лабораторних показників різних груп дослідження). Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144): 210-16. DOI: 10.14739/2310-1210.2024.3.302358

26. Кузь, Х. В.; Васильківська, М. Ю.; Семеняк А.В.. Перебіг ендометріозу під час вагітності. In: The 9 th International scientific and practical conference “Science and innovation of modern world”(May 18-20, 2023) Cognum Publishing House, London, United Kingdom. 2023. 727 p. 2023. p. 59. ISBN 978-92-9472-194-5

27. Курочка В.В., Бенюк В.О., Манжула Л.В. Імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогену і прогестерону в ектопічному і еутопічному ендометрії при аденоміозі і ретроцервікальному ендометріозі. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини, 2018, 2(1): 23-27.

28. Лахно, І. В. Особливості ведення жінок з ендометріозом під час вагітності. Репродуктивне здоров'я жінки, 2021, 3: 7-10.

<https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234213>

29. Лещова О.Д. Актуальні клінікопатогенетичні аспекти патогенезу аденоміозу та ендометріом у жінок різного віку. *Perinatology and reproductology: from research to practice*, 2024; 4(4-1), 77-82. DOI: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-11

30. Меліхова Т.В. Оптимізація методів діагностики у пацієнток з аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрію / Т. В. Меліхова // Науково-практична конференція студентів, молодих вчених та лікарів «КНІАСМ'21» м.Харків, 12-14 травня 2021 р., - Харків, 2021. С. 19

31. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Дядюшка ЮВ. Аналіз факторів ризику розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія у жінок раннього репродуктивного віку. *Буковинський медичний вісник = Bukovinian Medical Herald*. 2022;26(2):27-31. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.5>

32. Оріщак І.К., Куса О.М., Генік Н.І., Макарчук О.М., Годлевська Н.А. Оцінка стану мікробіоти репродуктивного тракту в пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрію. *Art of Medicine*. 2022;(4):114 -20. DOI: 10.21802/artm.2022.4.24.114

33. Оріщак І.К., Макарчук О.М., Дзьомбак В.Б., Гаврилук Г.М., Островська ОМ, Остафійчук СО. Молекулярно-біологічні маркери та сонографічні ознаки хронічної запальної реакції у пацієнток з гіперплазією ендометрію, асоційованою із генітальним ендометріозом. *Вісник морської медицини*. 2022;(1):71-82. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414044>

34. Орлова, Ю. А., Громова, А. М., Акімов, О. Є., & Кетова, О. М. (2021). Роль типу поляризації макрофагів у патогенезі ендометріюїдної хвороби. *Запорожский медицинский журнал*. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 644–650. DOI: 10.14739/2310-1210.2021.5.233689

35. Остафійчук, С., Дзьомбак, В., Левицький, І., Кравчук, І., Кінаш, Н., & Моцюк, Ю. (2022). Clinical significance of the study of blood serum leptine level in endometriosis. *Problems of Endocrine Pathology*, 79(2), 47-52.

<https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.07>

36. Пахаренко, Л. В., Басюга, І. О., Жураківський, В. М., Ласитчук, О. М., Курташ, Н. Я. (2023). The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. Репродуктивне здоров'я жінки, (2), 21-25. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278155>

37. Печеряга, С.В., Блащук, А.О. Аналіз особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок із ендометріозом. С-916 ISSN 2708-1257 Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузові диспути [зб. наук. пр.]: матеріали XXVI міжнародної, 2022: 8. ISSN 2708-1257

38. Печеряга, С.В.; Клантук, Я.М. Сучасні погляди на етіопатогенез ендометріозу. Editorial board, 2022, 464. ISBN 979-8-88680-831-5. DOI: 10.46299/ISG.2022.1.21

39. Пирогова, В.І., Шурпак С.О., Козловський І.В. Гінекологічні передумови розвитку синдрому хронічного тазового болю—діагностика та лікування (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2 (2023): 59-66. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278288>

40. Покровенко Д.А., Медведєв М.В. Алгоритм лікування зовнішнього генітального ендометріозу із застосуванням нових молекулярних маркерів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021 ;(2): 106 — 13. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12607>

41. Семенина Г. Б., Мандзій І. М., Попович А. І., Коритко О. О. Стан гормонального балансу у жінок з аденоміозом відповідно до фаз менструального циклу та його залежність від стадії захворювання. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025;21(5):537-543. doi: 10.22141/2224-0721.21.5.2025.1604

42. Семенюк Л.М., Паньків В.І., Козачук Є.С., Крижановська О.І. Визначення зв'язку між особливостями гормонального тла та ознаками жіночої сексуальної дисфункції у жінок із ендометріозом та без нього у прогнозі успішності гестації. Міжнародний ендокринологічний журнал. Vol.

21 No. 3, 2025.

<https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1543/2177>

43. Семенюк, Л.М., Юзвенко, Т.Ю., Козачук, Є.С., Крижановська, О.І. (2025). Менеджмент дефіциту вітаміну D та гіпотиреозу в прегравідарній підготовці жінок із сексуальною дисфункцією в поєднанні з ендометріозом. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (1), 13-21. <http://doi.org/10.30978/CEES-2025-1-13>

44. Сендецький С.С. Клінікоанамнестичні особливості аденоміозу та поєднаної патології матки. *Перинатологія та репродуктологія від наукових досліджень до практики*. 2024;4(4-1), 89-94. Doi: 10.52705/2788-6190-2024-04.1-13

45. Сидоренко А.В. Комплексне лікування поєднаної патології матки: лейоміоми та аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 222 «Медицина». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2020. 276 с. <https://uacademic.info/ua/document/0821U100139>

46. Сидоренко А.В., Запорожченко М.Б., Булгар А.В. Ретроспективний аналіз поширеності лейоміоми та аденоміозу у жінок репродуктивного віку з поєднаною патологією матки. *Вісник морської медицини*. 2021 ;(2): 131 -2. ISSN 2707-1324

47. Ситнікова, В.О., Сивий, С.М., Рожковська, Н.М., Гладчук, З.І. Морфологія запальних змін ендометрія у вогнищах ендометріозу та аденоміозу. 2024;6(77):76-81. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2024.313548>

48. Соломко О.Б., Шурпяк С.О. Актуалізація диференціальної діагностики синдрому хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (7), 2022, 7: 61-68. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272474>

49. Суслікова, Л.В., Сербенюк А.В., Лоншакова М.С. Симптомний

ендометріоз у жінок фертильного віку через призму аутоімунізації до харчових алергенів: Огляд літератури. Репродуктивне здоров'я жінки 5. 2021. С. 65-71. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2021.240029>

50. Суслов О.С. Тромбоз клубових судин – рідкісне ускладнення ендометріозу: Клінічний випадок та огляд літератури. Клінічна анестезіологія, інтенсивна терапія та медицина невідкладних станів, 2024, 2: 12-19. <https://doi.org/10.32782/2411-9164.21.2-2>

51. Татарчук Т.Ф., Калугіна Л.В., Данилова А.О., Павлова К.С. Комплексний підхід до лікування больового синдрому при аденоміозі. Репродуктивна ендокринологія = Reproductive endocrinology. 2021;(3):53 -60. <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.59.53-60>

52. Телегуз, І.А., Соловей В.М. Етіопатогенетичні фактори ендометріозу у жінок репродуктивного віку. In: The 10 th International scientific and practical conference “Progressive research in the modern world”(June 22-24, 2023) BoScience Publisher, Boston, USA. 2023. 560 p. 2023. p. 70. ISBN 978-1-73981-125-9

53. Толстанова Г.О. Диференційований підхід до лікування зовнішнього генітального ендометріозу як профілактика рецидивів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(2):66-72. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261813>

54. Толстанова, Г., Лубковська, О., Гладенко, С. (2023). Особливості перебігу генітального ендометріозу та його рецидив у жінок репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки, (2), 38–42. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278279>

55. Трохимович, О. В., Борисюк, О. Ю., Чубей, Г. В., Зінченко, М. В. Прегравідарна підготовка жінок із ранніми втратами вагітності та аденоміозом з урахуванням поліморфізму генів фолатного циклу. Репродуктивне здоров'я жінки, 2024 (1), 73-77. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2024.301602>

56. Тофан, Б., Бербець, А. Екстракорпоральне запліднення як метод

лікування ендометріоз-асоційованої безплідності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2025, 15.1 (55): 90-99. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.15>

57. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Тактика ведення пацієнток з генітальним ендометріозом» Наказ МОЗ України від 6 квітня 2016р. №319.

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_319_ukpmd_ge.pdf

58. Фартушок, Т.В., Пиріг, А.Р., Тімеркан, В.В. Різноманітність проявів дисменореї у постановці діагнозу в практиці акушер-гінеколога Міжнародний науковий журнал Grail of science. 2023, № 24:714-29.

<https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.02.2023.130>

59. Хасхачих Д.А., Потапов В.О. Молекулярні механізми резистентності гіперплазії ендометрія до терапії гестагенами на основі дослідження експресії рецепторів до естрогенів, прогестерону та паракринних маркерів клітинної взаємодії. Медичні перспективи. 2022;27(4): 123-35. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271185>

60. Хміль С.В., Підгайна І.Я., Кулик І.І., Коблош Н.Д. Ендометріоз: досягнення та питання в світових дослідженнях. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;4:34-93. doi: 10.11603/1681-2786.2019.4.10953

61. Черняк, М.М., Корчинська О.О. Сучасні погляди на оперативні втручання при ендометріозі. Репродуктивна ендокринологія. – 2021. – № 2. – С. 45-52. <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.45-52>

62. Чехунова А.О. Особливості показників кровообігу в матці у пацієнток з початковими стадіями аденоміозу / М. О. Щербина, А. О. Чехунова // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: матеріали LXIV підсумкової науково-практичної конференції (Тернопіль, 11 червня 2021 р.) / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я.

Горбачевського МОЗ України. - Тернопіль: ТНМУ, 2021. - С. 126-128.
<https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17060>

63. Чехунова А.О. Інформативність методів ранньої діагностики аденоміозу / А.О. Чехунова // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (Харків, 18-20 січня 2021 р.). - Харків: ХНМУ, 2021. - С. 237-238.

64. Шармазанова, О.П., Сафонова І.М., Мітякова Ю.С. Значення соноеластографії у диференційній діагностиці патологічних процесів матки (огляд літератури). Ukrainian journal of radiology 29 (2). 2021. – С. 108-126.
<https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.108-126>

65. Щербина М.О., Потапова Л.В. Генітальний ендометріоз: навчальний посібник. Харків: ХНМУ, 2020. – 40 с.
<https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/27538>

66. Щербина М.О., Потапова Л.В., Щербина І.М., Мерцалова О.В., Чехунова А.О. Патогенетичне обґрунтування оптимізації діагностики та лікування аденоміозу. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України, 2024; (2 (54)), 51-58. DOI: 10.35278/2664-0767.2(54).2024.321628

67. *Щербина М.О., Потапова Л.В., Щербина І.М., Мерцалова О.В., Чехунова, А.О. Нові підходи у корекції імунних порушень при аденоміозі. Актуальні проблеми сучасної медицини, 2023 (12), 38-44.*
<https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-05>

68. Щербина, М.О., Потапова, Л.В., Щербина, І.М., Мерцалова, О.В., Ліпко, О.П., Чехунова, А.О. Патогенетичне значення характеру урогенітальної інфекції жінки в розвитку аденоміозу. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України, 2023, 2 (52): 49-54. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(52\).2023.298050](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(52).2023.298050)

69. Юзько О.М., Тофан Б.Ю. Прогнозування настання вагітності при лікуванні ендометріоз-асоційованого безпліддя. Клінічна та експериментальна патологія = Clinical & experimental pathology. 2022;21(2):65-9.

<https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.11>

70. Ярова ІВ. Сучасне оцінювання стану ендометрія (огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(4):57-64. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262794>

71. Ярошук, Ю. П., Соловей, В. М. Ефективність комбінованих методів лікування ендометріозу: інноваційні підходи до поліпшення репродуктивного здоров'я жінок. In The 9 th International scientific and practical conference “Scientific research in the modern world”(June 28-30, 2023) Perfect Publishing, Toronto, Canada. 2023. 416 p. (p. 58). ISBN 978-1-4879-3795-9

72. Abrao MS, Andres MP, Miller CE, Gingold JA, Rius M, Neto JS, Carmona F. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(11):1941-1950.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2021.09.709

73. Abramiuk M, Grywalska E, Małkowska P, Sierawska O, Hryniewicz R, Niedźwiedzka-Rystwej P. The Role of the Immune System in the Development of Endometriosis. Cells. 2022;11(13):2028. doi: 10.3390/cells11132028

74. Adamczyk M, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Epigenetic Factors in Eutopic Endometrium in Women with Endometriosis and Infertility. Int J Mol Sci. 2022;23(7):1-21. doi: 10.3390/ijms23073804

75. Aints A, Mölder S, Salumets A. EXTL3-interacting endometriosis-specific serum factors induce colony formation of endometrial stromal cells. Sci Rep. 2019;9(1):12562. doi: 10.1038/s41598-019-48840-8

76. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, Singh SS, Taylor HS. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. Am J Obstet Gynecol. 2019 Apr;220(4):354.e1-354.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30625295.

77. Ahn SH, Edwards AK, Singh SS, Young SL, Lessey BA, Tayade C. IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors. J Immunol. 2015 Sep

15;195(6):2591-600. doi: 10.4049/jimmunol.1501138. PMID: 26259585; PMCID: PMC4561197.

78. Akgun N, Sofiyeva N, Yalcın PB, Laganà AS, Oral E. Role of macronutrients, dairy products, fruits and vegetables in occurrence and progression of endometriosis: A summary of current evidence in a systematic review. *Facts Views Vis Obgyn.* 2024 Dec;16(4):409-428. doi: 10.52054/FVVO.16.4.046. PMID: 39718325; PMCID: PMC11819788. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39718325/>

79. Ali MM, Mpehle CR, Olusola E, Ratshabedi PK, Farag EAH. How safe is high-intensity focused ultrasound? An intriguing solution for obstetric and gynecological diseases: A systematic review. *Turk J Obstet Gynecol.* 2024 Sep 4;21(3):190-207. doi: 10.4274/tjod.galenos.2024.55058. PMID: 39228244; PMCID: PMC11589318. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39228244/>

80. Atri C, Guerfali FZ, Laouini D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 19;19(6):1801. doi: 10.3390/ijms19061801. PMID: 29921749; PMCID: PMC6032107.

81. Arab A, Karimi E, Vingrys K, Kelishadi MR, Mehrabani S, Askari G. Food groups and nutrients consumption and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr J.* 2022;21(1):1-14. doi: 10.1186/s12937-022-00812-x

82. Arafah M, Rashid S, Akhtar M. Endometriosis: A Comprehensive Review. *Adv Anat Pathol.* 2021 Jan;28(1):30-43. doi: 10.1097/PAP.0000000000000288. PMID: 33044230.

83. Askarova Z.Z., Faizullaeva N.A., Rakhimova, A.O. The importance of genetic research methods in evaluation of the immune system of women with endometrial hyperplasia and adenomyosis. *Cahiers magellanes-ns*, 2025; vol.07, issue1:1358-1363.

84. Bahutair SN, Alhubaishi LY. High-intensity focused ultrasound in adenomyosis treatment: Insights on safety, efficacy, and reproductive prospects. *Women's Health.* 2024;20. doi:[10.1177/17455057241295593](https://doi.org/10.1177/17455057241295593)

85. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017 Sep; 103:45-53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025. PMID: 28778332.
86. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol*. 2018 Mar 2;9:208. doi: 10.3389/fimmu.2018.00208. PMID: 29552006; PMCID: PMC5840171.
87. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(1):1-9. doi: 10.1159/000358919. Epub 2014 May 16. PMID: 24853333.
88. Beniuk VO, Altibaeva DM, Goncharenko VM, Kurochka VV. The role of immune mechanisms in the development of benign uterine pathology. *Health Women*. 2016;(5):30-2. DOI: 10.15574/HW.2016.111.30
89. Bodard S, Razakamanantsoa L, Geevarghese R, O'Gorman J, Dohan A, Marcelin C, Cornelis FH. Percutaneous cryoablation of abdominal wall endometriosis: a systematic literature review of safety and efficacy. *Insights Imaging*. 2024 Nov 22;15(1):282. doi: 10.1186/s13244-024-01823-4. PMID: 39576446; PMCID: PMC11584811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39576446/>
90. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin Genet*. 2017 Feb;91(2):254-264. doi: 10.1111/cge.12897. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27753067.
91. Broi MG Da, Ferriani RA, Navarro PA. Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23:273-80. doi: 10.5935/1518-0557.20190029
92. Brubaker L, Wolfe AJ. The new world of the urinary microbiota in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Nov;213(5):644-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.032. PMID: 26003055; PMCID: PMC4876712
93. Brulport A, Bourdon M, Vaiman D, Drouet C, Pocate-Cheriet K, Bouzid K, Marcellin L, Santulli P, Abo C, Jeljeli M, Chouzenoux S, Chapron C, Batteux F, Berthelot C, Doridot L. An integrated multi-tissue approach for endometriosis

candidate biomarkers: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024 Feb 10;22(1):21. doi: 10.1186/s12958-023-01181-8. PMID: 38341605; PMCID: PMC10858544. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38341605/>

94. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40:1048–79. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>

95. Capozzi VA, Scarpelli E, dell'Omo S, Rolla M, Pezzani A, Morganelli G, Gaiano M, Ghi T, Berretta R. Atypical Endometriosis: A Comprehensive Systematic Review of Pathological Patterns and Diagnostic Challenges. *Biomedicines*. 2024 May 29;12(6):1209. doi: 10.3390/biomedicines12061209.

96. Carrarelli P, Yen CF, Arcuri F, Funghi L, Tosti C, Wang TH, Huang JS, Petraglia F. Myostatin, follistatin and activin type II receptors are highly expressed in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2015 Sep;104(3):744-52.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.032. PMID: 26086422.

97. Carsote M, Terzea DC, Valea A, Gheorghisan-Galateanu AA. (2020). Abdominal wall endometriosis (a narrative review). *International journal of medical sciences*. 17(4): 536. DOI: [10.7150/ijms.38679](https://doi.org/10.7150/ijms.38679)

98. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*. 2017 Mar;107(3):533-536. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003. PMID:28162779.

99. Cassado Ados A, D'Império Lima MR, Bortoluci KR. Revisiting mouse peritoneal macrophages: heterogeneity, development, and function. *Front Immunol*. 2015 May 19;6:225. doi: 10.3389/fimmu.2015.00225. PMID: 26042120; PMCID: PMC4437037.

100. Chadchan SB, Popli P, Liao Z, Andreas E, Dias M, Wang T, Gunderson SJ, Jimenez PT, Lanza DG, Lanz RB, Foulds CE, Monsivais D, DeMayo FJ, Yalamanchili HK, Jungheim ES, Heaney JD, Lydon JP, Moley KH, O'Malley BW, Kommagani R. A GREB1-steroid receptor feedforward mechanism governs differential GREB1 action in endometrial function and endometriosis. *Nat Commun*.

2024 Mar 2;15(1):1947. doi: 10.1038/s41467-024-46180-4. PMID: 38431630; PMCID: PMC10908778.

101. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Nov;15(11):666-682. doi: 10.1038/s41574-019-0245-z. PMID: 31488888.

102. Chase D, Goulder A, Zenhausern F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. *Gynecol Oncol*. 2015 Jul;138(1):190-200. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.036. PMID: 25957158.

103. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0. PMID: 29042534; PMCID: PMC5645390.

104. Chen WC, Cheng CM, Liao WT, Chang TC. Urinary Biomarkers for Detection of Clinical Endometriosis or Adenomyosis. *Biomedicines*. 2022;10(4):1-13. doi: 10.3390/biomedicines10040833

105. Chernyak, M., Korchynska O. (2021). Modern views on endometriosis surgery. Literature review. *Reproductive endocrinology*, (58), 45–52. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.45-52>

106. Chitakwa N, Alqudaimi M, Sultan M, Wu D. Plastic-related endocrine disrupting chemicals significantly related to the increased risk of estrogen-dependent diseases in women. *Environ Res*. 2024 Jul 1;252(Pt 2):118966. doi: 10.1016/j.envres.2024.118966. Epub 2024 Apr 18. PMID: 38640992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38640992/>

107. Collie B, Troisi J, Lombardi M, Symes S, Richards S. The Current Applications of Metabolomics in Understanding Endometriosis: A Systematic Review. *Metabolites*. 2025 Jan 14;15(1):50. doi: 10.3390/metabo15010050. PMID:

39852392; PMCID: PMC11767062. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39852392/>

108. Colonetti T, Saggioratto MC, Grande AJ, Colonetti L, Junior JCD, Ceretta LB, Roevers L, Silva FR, da Rosa MI. Gut and Vaginal Microbiota in the Endometriosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2023 May 29;2023:2675966. doi: 10.1155/2023/2675966. PMID: 38601772; PMCID: PMC11006450. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38601772/>

109. Christ JP, Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. Incidence, prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Nov;225(5):500.e1-500.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.067. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34147493.

110. Daniilidis A, Grigoriadis G, Dalakoura D, D'Alterio MN, Angioni S, Roman H. Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis and Assessment of Endometriosis-An Overview: How, Why, and When. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):1-15. doi: 10.3390/diagnostics12122912

111. Dantzler MD, Miller TA, Dougherty MW, Quevedo A. The Microbiome Landscape of Adenomyosis: A Systematic Review. *Reprod Sci*. 2025 Feb;32(2):251-260. doi: 10.1007/s43032-024-01766-7. Epub 2024 Dec 20. PMID: 39707139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39707139/>

112. De Corte P, Klinghardt M, von Stockum S, Heinemann K. Time to Diagnose Endometriosis: Current Status, Challenges and Regional Characteristics-A Systematic Literature Review. *BJOG*. 2025 Jan;132(2):118-130. doi: 10.1111/1471-0528.17973. Epub 2024 Oct 7. PMID: 39373298; PMCID: PMC11625652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39373298/>

113. de Fáveri C, Fermino PMP, Piovezan AP, Volpato LK. The Inflammatory Role of Pro-Resolving Mediators in Endometriosis: An Integrative Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4370. doi: 10.3390/ijms22094370

114. Del Pino-Sedeño T, Cabrera-Maroto M, Abrante-Luis A, González-Hernández Y, Ortiz Herrera MC. Effectiveness of psychological interventions in

endometriosis: a systematic review with meta-analysis. *Front Psychol.* 2024 Oct 28;15:1457842. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1457842. PMID: 39529727; PMCID: PMC11551779. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39529727/>

115. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:481-504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238. PMID: 26527186; PMCID: PMC4751994.

116. DiVasta AD, Feldman HA, Sadler Gallagher J, Stokes NA, Laufer MR, Hornstein MD, Gordon CM. Hormonal Add-Back Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep;126(3):617-627. doi: 10.1097/A0G.0000000000000964. PMID: 26181088; PMCID: PMC4545413.

117. Duan J, Liu X, Wang H, Guo SW. The M2a macrophage subset may be critically involved in the fibrogenesis of endometriosis in mice. *Reprod Biomed Online.* 2018 Sep;37(3):254-268. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.05.017. PMID: 30314882.

118. Elchaninov AV, Fatkhudinov TK, Vishnyakova PA, Lokhonina AV, Sukhikh GT. Phenotypical and Functional Polymorphism of Liver Resident Macrophages. *Cells.* 2019 Sep 5;8(9):1032. doi: 10.3390/cells8091032. PMID: 31491903; PMCID: PMC6769646.

119. Fan YY, Chen HY, Chen W, Liu YN, Fu Y, Wang LN. Expression of inflammatory cytokines in serum and peritoneal fluid from patients with different stages of endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jun;34(6):507-512. doi: 10.1080/09513590.2017.1409717. PMID: 29308924.

120. Fanis, P., Neocleous, V., Papapetrou, I., Phylactou, L. A., & Skordis, N. (2023). Gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRHR) and hypogonadotropic hypogonadism. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(21), 15965. <https://doi.org/10.3390/ijms242115965>

121. Fang RL, Chen LX, Shu WS, Yao SZ, Wang SW, Chen YQ. Barcoded

sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res*. 2016 Mar 15;8(3): 1581-92. PMID: 27186283; PMCID: PMC4859642.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859642/>

122. Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reprod Health*. 2024 May 2;21(1):61. doi: 10.1186/s12978-024-01797-y

123. Farland LV, Missmer SA, Bijon A, Gusto G, Gelot A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Hum Reprod*. 2017 Aug 1;32(8):1732-1742. doi: 10.1093/humrep/dex207. PMID: 28591798; PMCID: PMC5850750.

124. Forster R, Sarginson A, Velichkova A, Hogg C, Doming A, Horne AW, Saunders PTK, Greaves E. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis. *FASEB J*. 2019 Oct;33(10):11210-11222. doi: 10.1096/fj.201900797R. PMID: 31291762; PMCID: PMC6766660.

125. Franasiak JM, Scott RT. Endometrial microbiome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Jun;29(3):146-152. doi: 10.1097/GCO.0000000000000357. PMID: 28266933.

126. Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao X, Landis J, Zhan Y, Treff NR, Scott RT. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jan;33(1):129-36. doi: 10.1007/s10815-015-0614-z. PMID: 26547201; PMCID: PMC4717132.

127. Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, Missmer SA. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health*. 2018;63(6):766-772. doi: 10.1016/j.jadohealth.2018.06.027.

128. Gao Y, Shen M, Ma X, Li J, Wang B, Wang J, et al. Seven Hormonal

Biomarkers for Diagnosing Endometriosis: Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Diagnostic Test Accuracy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26:1026-35. doi: 10.1016/j.jmig.2019.04.004

129. Garda-Gomez E, Vazquez-Martinez ER, Reyes-Mayoral C, Cruz-Orozco OP, Camacho-Arroyo I, Cerbon M. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 29;10:935. doi: 10.3389/fendo.2019.00935. PMID: 32063886; PMCID: PMC7000463.

130. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2016 Mar-Apr;22(2):137-63. doi: 10.1093/humupd/dmv051. PMID: 26552890; PMCID: PMC4755439.

131. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):380-388.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006. PMID: 29566850.

132. Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA, Facchinetti F, McKinnon BD. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Sep;33(9):712-715. doi: 10.1080/09513590.2017.1314458. PMID: 28412861.

133. Greaves E, Temp J, Esnal-Zufiurre A, Mechsner S, Horne AW, Saunders PT. Estradiol is a critical mediator of macrophage-nerve cross talk in peritoneal endometriosis. *Am J Pathol*. 2015 Aug;185(8):2286-97. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.04.012. PMID: 26073038; PMCID: PMC4530129.

134. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014 Feb;101(2):472-87. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.025. PMID: 24289992.

135. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PM, Johnson N, Nisenblatt V. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of

endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 20;4(4):CD012165. doi: 10.1002/14651858.CD012165. PMID: 27094925; PMCID: PMC6953323.

136. Gupta S, Bhatia G, Sharma A, Saxena S. Host defense peptides: An insight into the antimicrobial world. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2018 May-Aug;22(2):239-244. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_113_16. PMID: 30158778; PMCID: PMC6097362.

137. Harmsen MJ, Arduç A, Bleeker MCG, Juffermans LJM, Griffioen AW, Jordanova ES, Huirne JAF. Increased Angiogenesis and Lymphangiogenesis in Adenomyosis Visualized by Multiplex Immunohistochemistry. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 29;23(15):8434. DOI: 10.3390/ijms23158434. PMID: 35955568; PMCID: PMC9369277.

138. Harmsen MJ, Wong CFC, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJK, Huirne JAF. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019 Sep 11 ;25(5):647-671. doi: 10.1093/humupd/dmz024. PMID: 31504506; PMCID: PMC6737562

139. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jan;93(1):20-31. doi: 10.1111/aogs.12255. PMID:24011403.

140. Heldwein EE. Up close with herpesviruses. *Science*. 2018 Apr 6;360(6384):34-35. doi: 10.1126/science.aat3990. PMID: 29622644.

141. Hogg C, Horne AW, Greaves E. Endometriosis-Associated Macrophages: Origin, Phenotype, and Function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 23;11:7. doi: 10.3389/fendo.2020.00007. PMID: 32038499; PMCID: PMC6989423.

142. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022 Nov 14;379:e070750. doi: 10.1136/bmj-2022-070750. PMID: 36375827.

143. Hsu LT. Eutopic and Ectopic Endometrial Interleukin-17 and

Interleukin-17 Receptor Expression at the Endometrial-Myometrial Interface in Women with Adenomyosis: Possible Pathophysiology Implications. *Int J Mol Sci*. 2024 Oct 17;25(20):11155. doi: 10.3390/ijms252011155

144. Huang B, Fettweis JM, Brooks JP, Jefferson KK, Buck GA. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med*. 2014 Dec;34(4):747-61. doi: 10.1016/j.cll.2014.08.006. PMID: 25439274; PMCID: PMC4254509.

145. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel)*. 2018 Sep 27;18(10):3249. doi:10.3390/s18103249. PMID: 30262739; PMCID: PMC6211011.

146. Huang M, Li X, Guo P, Yu Z, Xu Y, Wei Z. The abnormal expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Jan 3; 15(1): 1. doi: 10.1186/s12958-016-0220-7. PMID: 28049501; PMCID: PMC5209923.

147. Huang Q, Song Y, Lei X, Huang H, Nong W. MMP-9 as a clinical marker for endometriosis: a meta-analysis and bioinformatics analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Oct 31;15:1475531. doi: 10.3389/fendo.2024.1475531. PMID: 39544239; PMCID: PMC11560754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39544239/>

148. Hudson QJ, Ashjaei K, Perricos A, Kuessel L, Husslein H, Wenzl R, Yotova I. Endometriosis Patients Show an Increased M2 Response in the Peritoneal CD14^{low}/CD68^{low} Macrophage Subpopulation Coupled with an Increase in the T-helper 2 and T-regulatory Cells. *Reprod Sci*. 2020 Oct;27(10):1920-1931. doi: 10.1007/s43032-020-00211-9. PMID: 32572831; PMCID: PMC7452931.

149. Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor HS. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2015 Sep;33(5):333-40. doi: 10.1055/s-0035-1564609. PMID: 26375413; PMCID: PMC4986990.

150. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, Vo

KC, Caughey AB, Hilton JF, Davis RW, Giudice LC. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci*. 2014 Jan;21(1):32-40. doi: 10.1177/1933719113488838. PMID: 23715799; PMCID: PMC3857766.

151. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Feb;93(2):213-7. doi: 10.1111/aogs.12287. PMID: 24266425.

152. Ishizawa, C., Hirota, Y., Iida, R., Kaku, T., Hirata, T., Fukui, Y., Osuga, Y. (2023). Levonorgestrel-releasing intrauterine system improves menorrhagia-related quality of life in patients with symptomatic adenomyosis. *Reproductive Sciences*, 30(3), 966-973. DOI: 10.1007/s43032-022-01077-9

153. Itoh F, Komohara Y, Takaishi K, Honda R, Tashiro H, Kyo S, Katabuchi H, Takeya M. Possible involvement of signal transducer and activator of transcription-3 in cell-cell interactions of peritoneal macrophages and endometrial stromal cells in human endometriosis. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1705-13. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.133. PMID: 23461823.

154. Jafarabady K, Shafiee A, Bahri RA, Mohammadi I, Amini MJ, Rajai S, Akbarzadeh D, Abhari FS, Movahed E, Parvari S, Bakhtiyari M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential marker of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024 Jan 13;24(1):39. doi: 10.1186/s12905-023-02877-0. PMID: 38218833; PMCID: PMC10788000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38218833/>

155. Johan MZ, Ingman WV, Robertson SA, Hull ML. Macrophages infiltrating endometriosis-like lesions exhibit progressive phenotype changes in a heterologous mouse model. *J Reprod Immunol*. 2019 Apr;132:1-8. doi: 10.1016/j.jri.2019.01.002. PMID: 30772629.

156. Johnson JL, Jones MB, Cobb BA. Polysaccharide A from the capsule of *Bacteroides fragilis* induces clonal CD4⁺ T cell expansion. *J Biol Chem*. 2015 Feb 20;290(8):5007-5014. doi: 10.1074/jbc.M114.621771. PMID: 25540199;

PMCID: PMC4335237.

157. Jorgensen H, Hill AS, Beste MT, Kumar MP, Chiswick E, Fedorcsak P, Isaacson KB, Lauffenburger DA, Griffith LG, Qvigstad E. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017 May;107(5):1191-1199.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03.013. PMID: 28433374.

158. Just, P. A., Moret, S., Borghese, B., & Chapron, C. (2021, November). Endométriose et adénomyose. In *Annales de Pathologie* (Vol. 41, No. 6, pp. 521-534). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2021.03.012>.

159. Kaça do Carmo LH, Brito Ceolin de Faria S, da Cruz Fagundes M, Costa de Oliveira Lima L, Verdan Moreira S, Strieder de Oliveira G, Vidal Leão R, Mendes Junqueira de Barros E, Mariussi M, Moretti Monsignore L, Giansante Abud D. Percutaneous cryoablation therapy for abdominal wall endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2025 Mar 1;98(1167):345-353. doi: 10.1093/bjr/tqaf009. PMID: 39821247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39821247/>

160. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of Endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health*. 2021;21:1-9. doi: 10.1186/s12905-021-01545-5

161. Kang J, Ahn K, Oh J, Lee T, Hwang S, Uh Y, Choi SJ. Identification of Endometriosis Pathophysiologic-Related Genes Based on Meta-Analysis and Bayesian Approach. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 6;26(1):424. doi: 10.3390/ijms26010424. PMID: 39796277; PMCID: PMC11720405.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39796277/>

162. Kang H, Kim H, Lee S, Youn H, Youn B. Role of Metabolic Reprogramming in Epithelial “Mesenchymal Transition (EMT). *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 25;20(8):2042. doi: 10.3390/ijms20082042. PMID: 31027222; PMCID: PMC6514888.

163. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S,

Kitawaki J. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2018 Jan 18;17(2):125-133. doi: 10.1002/rmb2.12083. PMID: 29692669; PMCID: PMC5902457.

164. Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Nakashima M, Masuzaki H. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014 Nov;29(11):2446-56. doi: 10.1093/humrep/deu222. PMID: 25205755.

165. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, Muto H, Kitajima M, Masuzaki H, Kitawaki J. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Apr;199:69- 75. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.040. PMID: 26901400.

166. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014 Apr 2;110(7): 1878-90. doi: 10.1038/bjc.2014.29. PMID: 24518590; PMCID: PMC3974076.

167. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Salleret L, d'Argent E, Kayem G, Valverde EE, Fain O, Bornes M, Darai E, Mekinian A. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol.* 2021 Mar;85(3):e13384. doi: 10.1111/aji.13384. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33278837.

168. Kwack JY, Jeong IH, Kwon YS, Lee H, Seo M, Lee PCW. Role of Vascular Endothelial Cell Growth Factor on Pathophysiology of Uterine Adenomyosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2022 Jun 1 ;49(6): 133. doi: 10.31083/j.ceog4906133.

169. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, Böttcher B, Wildt L. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Apr;291(4):917-32. doi: 10.1007/s00404- 014-3437-8. PMID: 25241270; PMCID: PMC4355446.

170. Liao TL, Lee YC, Tzeng CR, Wang YP, Chang HY, Lin YF, Kao SH. Mitochondrial translocation of estrogen receptor β affords resistance to oxidative insult-induced apoptosis and contributes to the pathogenesis of endometriosis. *Free Radic Biol Med*. 2019 Apr;134:359-373. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.022. PMID: 30684560.

171. Lin, W.C. Increased Risk of Endometriosis in Patients With Lower Genital Tract Infection / W.C. Lin, C.Y. Chang, Y.A. Hsu [et al.]. - Text: electronic // *Medicine Baltimore*. 2016;95(10):e2773. DOI: 10.1097/MD.0000000000002773. URL: <https://insights.ovid.com/article/00005792-201603080-00012>

172. Li M, Peng J, Shi Y, Sun P. miR-92a promotes progesterone resistance in endometriosis through PTEN/AKT pathway. *Life Sci*. 2020;242:117190. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117190. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31863773.

173. Li RR, Xi Q, Tao L, Sheng W, Zhao CC, Wu YJ. A systematic review and Bayesian analysis of the adverse effects of dienogest. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024 Aug 1;25(1):43. doi: 10.1186/s40360-024-00767-1. PMID: 39090694; PMCID: PMC11293008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39090694/>

174. Liu X, Shen M, Qi Q, Zhang H, Guo SW. Corroborating evidence for platelet-induced epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis. *Hum Reprod*. 2016 Apr;31(4):734-49. doi: 10.1093/humrep/dew018. PMID: 26908845.

175. Mappa I, Page ZP, Di Mascio D, Patelli C, D'Antonio F, Giancotti A, Gebbia F, Mariani G, Cozzolino M, Muzii L, Rizzo G. The Effect of Endometriosis on In Vitro Fertilization Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2024 Dec 3;12(23):2435. doi: 10.3390/healthcare12232435. PMID: 39685057; PMCID: PMC11641477. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39685057/>

176. Mariani, Luca Liban, Lorenzo Novara, Matteo Mancarella, Luca Fuso, Elisa Casula, and Nicoletta Biglia. 2021. "Estradiol/Nomegestrol Acetate As a First-Line and Rescue Therapy for the Treatment of Ovarian and Deep Infiltrating

Endometriosis". *Gynecological Endocrinology* 37 (7):646.

<https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1903420>.

177. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019 ;20(15):3822. doi: 10.3390/ijms20153822.

178. Matsuba S, Yabe-Wada T, Takeda K, Sato T, Suyama M, Takai T, Kikuchi T, Nukiwa T, Nakamura A. Identification of Secretory Leukoprotease Inhibitor As an Endogenous Negative Regulator in Allergic Effector Cells. *Front Immunol.* 2017 Nov 13;8:1538 doi:10.3389/fimmu.2017.01538. PMID:29181004; PMCID: PMC5693852.

179. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update.* 2015 Nov- Dec;21(6):748-61. doi: 10.1093/humupd/dmv038. PMID: 26253932; PMCID: PMC4594618.

180. Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2020;26:73-102. doi: 10.1093/humupd/dmz034

181. Miles SM, Hardy BL, Merrell DS. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil Steril.* 2017 Mar;107(3):813-820.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.028. PMID: 28069180.

182. Miller JE, Ahn SH, Marks RM, Monsanto SP, Fazleabas AT, Koti M, Tayade C. IL-17A Modulates Peritoneal Macrophage Recruitment and M2 Polarization in Endometriosis. *Front Immunol.* 2020 Feb 14; 11: 108. doi: 10.3389/fimmu.2020.00108. PMID: 32117261; PMCID: PMC7034338.

183. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, Garcia R, Rendi M, Agnew K, Fredricks DN, Eschenbach D. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May;212(5):611.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043. PMID: 25524398; PMCID: PMC4754962.

184. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 2016 Nov 1;4(1):58. doi: 10.1186/s40168-016-0203-0. PMID: 27802830; PMCID: PMC5088670.

185. Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Sep;30(9):644-8. doi: 10.3109/09513590.2014.911279. PMID: 24805834.

186. Montgomery GW. The Genetics of Endometriosis. *Twin Res Hum Genet*. 2020;23(2):103-4. doi: 10.1017/thg.2020.36

187. Momenimovahed Z, Salehiniya H, Allahqoli L, Laganà AS, Mazidimoradi A, Moawad G, Gitas G, Alkatout I. Effects of herbal compounds on various aspects of endometriosis treatment: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024 May;28(9):3375-3383. doi: 10.26355/eurrev_202405_36182. PMID: 38766794. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38766794/>

188. Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez -Blanch JF, Jimenez-Almazan J, Alonso R, Alama P, Remohi J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):684-703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075. PMID: 27717732.

189. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. 2017 Jul;108(1):32-39. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.034. PMID: 28602480.

190. Moro F, Giudice MT, Ciancia M, Zace D, Baldassari G, Vagni M, Tran HE, Scambia G, Testa AC. Application of artificial intelligence to ultrasound imaging for benign gynecological disorders: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025 Mar;65(3):295-302. doi: 10.1002/uog.29171. Epub 2025 Jan 31.

PMID: 39888598; PMCID: PMC11872345.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39888598/>

191. Mu L, Ma YY. Expression of focal adhesion kinase in endometrial stromal cells of women with endometriosis was adjusted by ovarian steroid hormones. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Feb 1;8(2):1810-5. PMID: 25973072; PMCID: PMC4396327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859642/>

192. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016 Sep;91:42-50. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015. PMID: 27451320.

193. Murji, A., Biberoğlu, K., Leng, J. (2020). Use of dienogest in endometriosis. A narrative literature review and expert commentary. *Reproductive endocrinology*, (52), 73–81. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.52.73-81>

194. Naeini F, Tanha FD, Ansar H, Hosseinzadeh-Attar MJ. Effects of anti-inflammatory dietary supplements on pelvic pain in females with endometriosis: A GRADE-assessed systematic review and meta-analysis of RCTs. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024 Dec 18. doi: 10.1002/ijgo.16103. Epub ahead of print. PMID: 39692186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39692186/>

195. Nodler J.L., Harris H.R., Chavarro J.E., Frazier A.L., Missmer S.A. Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2020;222 doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.010.

196. Qing X, Xie M, Liu P, Feng O, Leng H, Guo H, Zhang Y, Ma Y, Zheng W. Correlation between dysbiosis of vaginal microecology and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024 Jul 8;19(7):e0306780. doi: 10.1371/journal.pone.0306780. PMID: 38976704; PMCID: PMC11230536.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38976704/>

197. Oliveira IJ, Pinto PV, Bernardes J. Noninvasive Diagnosis of Endometriosis in Adolescents and Young Female Adults: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2025 Apr;38(2):124-138. doi: 10.1016/j.jpog.2024.07.005. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39098544.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39098544/>

198. Pados G., Gordts S., Sorrentino F., Nisolle M., Nappi L., Daniilidis A. Adenomyosis and infertility: a literature review. *Medicina*, 2023; 359(9), 1551. DOI: [10.3390/medicina59091551](https://doi.org/10.3390/medicina59091551)

199. Palmieri EM, Gonzalez-Cotto M, Baseler WA, Davies LC, Ghesquière B, Maio N, Rice CM, Rouault TA, Cassel T, Higashi RM, Lane AN, Fan TW, Wink DA, McVicar DW. Nitric oxide orchestrates metabolic rewiring in M1 macrophages by targeting aconitase 2 and pyruvate dehydrogenase. *Nat Commun*. 2020 Feb 4;11(1):698. doi: 10.1038/s41467-020-14433-7. PMID: 32019928; PMCID: PMC7000728.

200. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Feb;209:3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021. PMID: 27216973.

201. Parsa S, Noroozpoor R, Dehghanbanadaki H, Khateri S, Moradi Y. Endometriosis and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2025 Jan 21;25(1):245. doi: 10.1186/s12889-025-21486-0. PMID: 39833762; PMCID: PMC11748313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39833762/>

202. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96:623–632 DOI: 10.1111/aogs.13156

203. Perez-Munoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017 Apr 28;5: Article number 48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.

204. Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 11; 20(14):3405. doi: 10.3390/ijms20143405. PMID: 31373310; PMCID: PMC6678922.

205. Piessens S, Edwards A. Sonographic Evaluation for Endometriosis in Routine Pelvic Ultrasound. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):265-6. doi: 10.1016/j.jmig.2019.08.027
206. Pistofidis G, Makrakis E, Koukoura O, Bardis N, Balinakos P, Anaf V. Distinct types of uterine adenomyosis based on laparoscopic and histopathologic criteria. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(2): 113-8. PMID: 24779231. <https://doi.org/10.12891/ceog16152014>
207. Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab.* 2017 Jul 5;26(1): 110-130. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.008. PMID: 28625867; PMCID: PMC5535818.
208. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Barbieri RL, Missmer SA. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod.* 2016 Jul;31(7):1475-82. doi: 10.1093/humrep/dew085. PMID: 27141041; PMCID: PMC4901880.
209. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, Garcia-Velasco JA. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Sep 20;14(1):60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6. PMID: 27645154; PMCID: PMC5029059.
210. Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetics of endometriosis. *Womens Health (Lond).* 2015 Aug;11(5):577-86. doi: 10.2217/whe.15.41. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26441051.
211. Rajagopala SV, Vashee S, Oldfield LM, Suzuki Y, Venter JC, Telenti A, Nelson KE. The Human Microbiome and Cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2017 Apr;10(4):226-234. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28096237.
212. Ramirez-Pavez TN, Martmez-Esparza M, Ruiz-Alcaraz AJ, Marin -

Sánchez P, Machado-Linde F, Gartia-Penarrubia P. The Role of Peritoneal Macrophages in Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 6;22(19):10792. doi: 10.3390/ijms221910792. PMID: 34639133; PMCID: PMC8509388.

213. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Jul;50:39-49. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.010. PMID: 29506962.

214. Rossi M, Seidita I, Vannuccini S, Prisinzano M, Donati C, Petraglia F. Epigenetics, endometriosis and sex steroid receptors: An update on the epigenetic regulatory mechanisms of estrogen and progesterone receptors in patients with endometriosis. *Vitam Horm.* 2023;122:171-191. doi: 10.1016/bs.vh.2023.01.007.

215. Rôszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:816460. doi: 10.1155/2015/816460. PMID: 26089604; PMCID: PMC4452191.

216. Rowlands IJ, Hockey R, Abbott JA, Montgomery GW, Mishra GD. Body mass index and the diagnosis of endometriosis: Findings from a national data linkage cohort study. *Obes Res Clin Pract.* 2022;16(3):235-41. doi: 10.1016/j.orcp.2022.04.002

217. Schenken RS, Barbieri RL, Eckler K. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UpToDate [Internet]. This topic last updated: Jun 20, 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-pathogenesis-epidemiology-and-clinical-impact>.

218. Sekiguchi K, Ito Y, Hattori K, Inoue T, Hosono K, Honda M, Numao A, Amano H, Shibuya M, Unno N, Majima M. VEGF Receptor 1-Expressing Macrophages Recruited from Bone Marrow Enhances Angiogenesis in Endometrial Tissues. *Sci Rep.* 2019 May 7;9(1):7037. doi: 10.1038/s41598-019-43185-8. PMID: 31065021; PMCID: PMC6504918.8.

219. Semenyna, H., Hrytsko, M., Doroshenko-Kravchyk, M., Korytko, O., & Fartushok, T. (2024). New opportunities for correction of hormonal disorders and

oxidative stress in women with genital endometriosis. *International journal of endocrinology (Ukraine)*, 20(1), 41–47. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1356>

220. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;51:1-15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001. Epub 2018 Jul 3. PMID: 30017581.

221. Signorile PG, Cassano M, Viceconte R, Spyrou M, Marcattilj V, Baldi A. Endometriosis: a retrospective analysis on diagnostic data in a cohort of 4,401 patients. *In Vivo*. 2022;36:430–8. doi: 10.21873/invivo.12721

222. Sikora J, Smycz-Kubanska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Apr;77(4). doi: 10.1111/aji.12622. PMID: 28120482.

223. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril*. 2016 Sep 15;106(4):959-66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.034. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27424048.

224. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 29;22(19):10554. doi: 10.3390/ijms221910554. PMID: 34638893; PMCID: PMC8508982.

225. Sobalska-Kwapis M, Smolarz B, Słomka M, Szaflik T, Kępka E, Kulig B, Siewierska-Górska A, Polak G, Romanowicz H, Strapagiel D, Szyłło K. New variants near RHOJ and C2, HLA-DRA region and susceptibility to endometriosis in the Polish population-The genome-wide association study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Oct;217:106-112. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.037. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28881265.

226. Soni S, Padwad YS. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor. *Acta Oncol*. 2017 Apr;56(4):503-515. doi:

10.1080/0284186X.2017.1301680. PMID: 28358664.

227. de Souza Gaio G, Kemczenski F, Fernandes Oliveira Amador W, Farias CF, Chagas J. Clinical effectiveness of progestogens compared to combined oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2025 Mar;306:219-225. doi: 10.1016/j.ejogrb.2025.01.033. Epub 2025 Jan 23. PMID: 39862640.

228. Stanojevic S, Curuvija I, Blagojevic V, Petrovic R, Prijic I, Vujic V. The involvement of estrogen receptors α and β in the in vitro effects of 17 β -estradiol on secretory profile of peritoneal macrophages from naturally menopausal female and middle-aged male rats. *Exp Gerontol.* 2018 Nov;113:86-94. doi: 10.1016/j.exger.2018.09.024. PMID: 30287187.

229. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 Feb 1 ;23(2): 164-85. doi: 10.1016/j.jmig.2015.09.018. PMID: 26427702. (137* A^M)

230. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, Tayade C. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med.* 2018 Sep;24(9):748-762. doi: 10.1016/j.molmed.2018.07.004. PMID: 30054239.

231. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kato R, Isaka K. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Sep;42(9):1152-8. doi: 10.1111/jog.13023. PMID: 27225336.

232. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A, Wu D, Zheng L, Takahashi K, Suginami H, Murakami T. Subpopulations of macrophages within eutopic endometrium of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Mar;73(3):221-31. doi: 10.1111/aji.12331. PMID: 25345348.

233. Tang, Y., Wen, M. B., Xiang, R. M., Yang, M. T., Shu, B., Xu, F., Shi, Q. (2023). Serum CA125 as a biomarker for dysmenorrhea in adenomyosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 163(1), 131-139. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14832>

234. Tang T, Zhong Y, Xu S, Yu H. Causal effects of endometriosis on SLE, RA and SS risk: evidence from meta-analysis and Mendelian randomization. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024 Feb 23;24(1):162. doi: 10.1186/s12884-024-06347-9. PMID: 38395801; PMCID: PMC10885476.

235. Tao X, Franasiak JM, Zhan Y, Scott RT III, Rajchel J, Bedard J, et al. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gene. *Hum Microb J [Inretnet]*. 2017) 3:15-21. Available from: <http://doi.org/10.1016yj.humic.2017.01.004>

236. T'Jonck W, Guilliams M, Bonnardel J. Niche signals and transcription factors involved in tissue-resident macrophage development. *Cell Immunol*. 2018 Aug;330:43-53. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.02.005. PMID: 29463401; PMCID: PMC6108424.

237. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567777/>

238. Upson K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt VL. Early-life factors and endometriosis risk. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):964-971.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.040. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26211883; PMCID: PMC5328429.

239. Vallvé-Juanico J, Santamaria X, Vo KC, Houshdaran S, Giudice LC. Macrophages display proinflammatory phenotypes in the eutopic endometrium of women with endometriosis with relevance to an infectious etiology of the disease. *Fertil Steril*. 2019 Dec;112(6):1118-1128. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.060. PMID: 31843088; PMCID: PMC6944306.

240. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333-355. doi: 10.1007/s11154-021-09666-w

241. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW,

Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online*. 2017 Nov;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28693952.

242. Vanhie A, Caron E, Vermeersch E, O D, Tomassetti C, Meuleman C, Mestdagh P, D'Hooghe TM. Circulating microRNAs as Non-Invasive Biomarkers in Endometriosis Diagnosis-A Systematic Review. *Biomedicines*. 2024 Apr 17;12(4):888. doi: 10.3390/biomedicines12040888. PMID: 38672242; PMCID: PMC11048084. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38672242/>

243. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Aug;51:68-91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015. PMID: 29530425.

244. Vercellini P, Salmeri N, Somigliana E, Piccini M, Caprara F, Viganò P, De Matteis S. Müllerian anomalies and endometriosis as potential explanatory models for the retrograde menstruation/implantation and the embryonic remnants/celomic metaplasia pathogenic theories: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2024 May 10:deae086. doi: 10.1093/humrep/deae086. Epub ahead of print. PMID: 38733102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38733102/>

245. Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, Lee TTM, et al. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(11):1822-48. doi: 10.1016/j.jmig.2021.07.023

246. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S, Verhelst R, De Sutter P, Pieper DH, Van De Wiele T. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*. 2016 Jan 19;4:e1602. doi: 10.7717/peerj.1602. PMID: 26823997; PMCID: PMC4730988.

247. Vervier J, Squatrito M, Nisolle M, Henry L, Munaut C. Controversial

Roles of Autophagy in Adenomyosis and Its Implications for Fertility Outcomes-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2024 Dec 10;13(24):7501. doi: 10.3390/jcm13247501. PMID: 39768424; PMCID: PMC11676161.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39768424/>

248. Veth VB, Keukens A, Reijs A, Bongers MY, Mijatovic V, Coppus SFPJ, Maas JWM. Recurrence after surgery for endometrioma: a systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril.* 2024 Dec;122(6):1079-1093. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.07.033. Epub 2024 Aug 5. PMID: 39098538. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39098538/>

249. Walther-Antonio MR, Chen J, Multinu F, Hokenstad A, Distad TJ, Cheek EH, Keeney GL, Creedon DJ, Nelson H, Mariani A, Chia N. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016 Nov 25;8(1): 122. doi: 10.1186/s13073-016-0368-y. PMID: 27884207; PMCID: PMC5123330.

250. Wang J, Jia H. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Aug;14(8):508-22. doi: 10.1038/nrmicro.2016.83. PMID: 27396567.

251. Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y, Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation.* 2020 Mar 7;17(1):80. doi: 10.1186/s12974-020-01752-1. PMID: 32145751; PMCID: PMC7060607.

252. Werdel R, Mabie A, Evans TL, Coté RD, Schlundt A, Doehrman P, Dilsaver D, Coté JJ. Serum Levels of Interleukins in Endometriosis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2024 May;31(5):387-396.e11. doi: 10.1016/j.jmig.2024.02.011. Epub 2024 Feb 29. PMID: 38428575. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38428575/>

253. Wu J, Xie H, Yao S. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. *J Neuroinflammation.* 2017 Mar 14;14(1):53. doi: 10.1186/s12974-017-0828-3.

254. Wu, Q., Zhou, Y., Sun, S., Li, H., Cao, S., & Shou, H. (2023). Clinical analysis of acute postoperative pain after total laparoscopic hysterectomy for adenomyosis and uterine fibroids—a prospective observational study. *Annals of Medicine*, 55(2), 2281510. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2281510>

255. Xie Q, He H, Wu YH, Zou LJ, She XL, Xia XM, Wu XQ. Eutopic endometrium from patients with endometriosis modulates the expression of CD36 and SIRP- α in peritoneal macrophages. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 May;45(5):1045-1057. doi: 10.1111/jog.13938. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30843336; PMCID: PMC6593754.

256. Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Aug;219(2): 178.e1-178.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.034. Epub 2018 Jun 2. PMID: 29870739; PMCID: PMC6066416.

257. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 28;10(1):58. doi: 10.1186/s13045-017-0430-2. PMID: 28241846; PMCID: PMC5329931.

258. Yang TK, Chung CJ, Chung SD, Muo CH, Chang CH, Huang CY. Risk of Endometrial Cancer in Women With Pelvic Inflammatory Disease: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(34):e1278. doi: 10.1097/MD.0000000000001278. PMID: 26313769; PMCID: PMC4602931.

259. Yang, Siyuan, Yuchen Liu, Jing Wen, Yi Sun, and Fang Ren. 2022. “Clinical Efficacy of Dienogest Versus Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for Adenomyosis”. Edited by Xiaonan Xi. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2022 (January):1. <https://doi.org/10.1155/2022/1995472>.

260. Yang, F., Wang, Q., Ma, R., Deng, F., & Liu, J. (2024). CA125-associated activated partial thromboplastin time and thrombin time decrease in patients with adenomyosis. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 251-261.

<https://doi.org/10.2147/JMDH.S435365>

261. Yeo SG, Won YS, Lee HY, Kim YI, Lee JW, Park DC. Increased expression of pattern recognition receptors and nitric oxide synthase in patients with endometriosis. *Int J Med Sci*. 2013 Jul 30;10(9): 1199-208. doi: 10.7150/ijms.5169. PMID: 23935397; PMCID: PMC3739019.

262. Yeung P, Gupta S, Gieg S. Endometriosis in adolescents: a systematic review. *J. Endometr. Pelvic Pain Disord*. January 2017;9(1):17-29. DOI: 10.5301/je.5000264

263. Youseflu S, Jahanian Sadatmahalleh S, Bahri Khomami M, Nasiri M. Influential factors on sexual function in infertile women with endometriosis: a path analysis. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):92. doi: 10.1186/s12905-020-00941-7

264. Yuan X, Wong BWX, Randhawa NK, Win TPP, Chan YH, Ma L, et al. Factors associated with deep infiltrating endometriosis, adenomyosis and ovarian endometrioma. *Ann Acad Med Singap*. 2023;52(2):71-9. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2022334

265. Zakhari, A., Delpero, E., McKeown, S., Tomlinson, G., Bougie, O., & Murji, A. (2021). Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 27(1), 96-107. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa033>

266. Zhang L, Rao F, Setzen R. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: selection criteria, efficacy, safety and fertility. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):707-714. doi: 10.1111/aogs.13159. PMID: 28437003.

267. Zervou M.I., Vlachakis D., Papageorgiou L., Eliopoulos E., Goulielmos G.N. Increased risk of rheumatoid arthritis in patients with endometriosis: Genetic aspects. *Rheumatology*. 2022: keac143. doi: 10.1093/rheumatology/keac143.

268. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J*

Med. 2020 Mar 26;382(13):1244-1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764. PMID: 32212520.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бенюк В.О., Курочка В.В., Сусак К.І., Друпп Ю.Г., Бала О.О. Гормональний гомеостаз у жінок репродуктивного віку з аденоміозом. Репродуктивне здоров'я жінки. №7 (62). 2022. С. 10-13. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272464>
2. V.O. Beniuk, V.V. Kurochka, K.I. Susak, Yu.G. Drupp, O.O. Bala Hormonal homeostasis in women of reproductive age with adenomyosis. Reproductive health of woman. №7 (62). 2022. С.6-9. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272463>
3. В.О. Бенюк, В.В. Курочка, К.І. Сусак. Фактори ризику аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Український журнал «Здоров'я жінки» №3(172).-2024. С. 12-17. doi: 10.15574/HW.2024.172.12
4. Сусак К.І., Курочка В.В., Бенюк В.О., Диндар О.А., Олюніна Н.С., Комар В.М. Клініко-анамнестичні аспекти аденоміозу. Репродуктивне здоров'я жінки. №5 (84). 2025. С. 99-104. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337958>
5. Сусак К.І., Курочка В.В. Комплексне лікування аденоміозу у жінок репродуктивного віку . Медична наука України. Том 21. №4. 2025. – С. 13-22. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2025.02>

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи представлені та обговорені на наукових пленумах і конференціях: науково-практичній конференції з міжнародною участю до Всесвітнього дня безпеки пацієнтів, Київ (2023, 2024, 2025); 5th International Medical Students Conference in Poltava of Poltava State Medical University, Полтава (2024); конференції «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології», Київ (2024, 2025); Міжнародному конгресі «Інноваційні технології в гінекології, мамології та естетичній медицині», Київ (2024, 2025); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії», Чернівці (2025).

Додаток В

Пацієнт (ПІБ) _____ Дата поступлення _____

АНКЕТА SF 36 HEALTH SURVEY VERSION 2.0.

ІНСТРУКЦІЯ

Дана анкета містить питання, які стосуються ваших поглядів на своє здоров'я. Надана інформація допоможе слідкувати за тим, як Ви себе почуваєте і наскільки добре справляєтеся зі своїми звичними навантаженнями.

Дайте відповідь на кожне питання, відмічаючи вибрану Вами відповідь так як зазначено. Якщо Ви не впевнені в тому, як відповісти на питання, виберіть таку відповідь, яка точніше всього відображає Вашу думку.

В цілому Ви оцінили б стан Вашого здоров'я як: (обведіть одну цифру)

Відмінне	Дуже добре	Добре	Посереднє	Погане
1	2	3	4	5

1. Як би Ви оцінили своє здоров'я зараз порівняно з тим, що було рік тому? (обведіть одну цифру)

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

2. Наступні питання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви, можливо, стикаєтесь протягом свого звичайного дня.

Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я в даний час при виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень?

Якщо так, то якою мірою? (обведіть одну цифру в кожному рядку)

	Так, значно обмежує	Так, дещо обмежує	Ні, зовсім не обмежує
Тяжкі фізичні навантаження, такі як біг, піднімання ваги, заняття силовими видами спорту	1	2	3

Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, попрацювати з пиломомом, збирати гриби чи ягоди	1	2	3
Підняти чи нести сумку з продуктами	1	2	3
Піднятися пішки сходами на кілька секцій	1	2	3
Піднятися пішки сходами на одну секцію	1	2	3
Нахилитися, стати на коліна, присісти навпочіпки	1	2	3
Пройти відстань більше 1,5 км	1	2	3
Пройти відстань у кілька кварталів	1	2	3
Пройти відстань в один квартал	1	2	3
Самостійно помитися, одітися	1	2	3

3. За останні 4 тижні, як часто виникали затруднення у вашій роботі чи іншій повсякденній діяльності, внаслідок чого:

(обведіть одну цифру в кожному рядку)

	Весь час	Більшу частину часу	Іноді	Рідко	Ні разу
Довелося скоротити кількість часу, яка іде на роботу чи інші справи	1	2	3	4	5
Виконали менше ніж хотіли	1	2	3	4	5
Ви були обмежені у виконанні якогось виду роботи чи іншої діяльності	1	2	3	4	5
Були складнощі при виконанні своєї роботи чи інших справ (наприклад, вони вимагали додаткових зусиль)	1	2	3	4	5

4. Чи траплялося за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав складнощі у Вашій роботі чи іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого:

(обведіть одну цифру в кожному рядку)

	Весь час	Більшу частину часу	Іноді	Рідко	Ні разу
Довелося скоротити кількість часу, яка іде на роботу чи інші справи	1	2	3	4	5
Виконали менше ніж хотіли	1	2	3	4	5
Виконували свою роботу чи інші справи не так акуратно як звичайно	1	2	3	4	5

5. Наскільки Ваш фізичний чи емоційний стан протягом останніх 4 тижнів заважав Вам проводити час з сім'єю, друзями, сусідами чи в колективі? (обведіть одну цифру)

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

6. Наскільки сильні болі внизу живота Ви відчували за останні 4 тижні? (обведіть одну цифру)

Зовсім не відчувала	Дуже слабку	Слабку	Помірну	Сильну	Дуже сильну
1	2	3	4	5	6

7. Якою мірою больовий синдром протягом останніх 4 тижнів заважав Вам займатися Вашою звичайною роботою (включаючи роботу поза домом і домашню роботу)? (обведіть одну цифру)

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

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

Як часто протягом останніх 4 тижнів... (обведіть одну цифру в кожному рядку)

	Весь час	Більшу частину часу	Іноді	Рідко	Ні разу
Ви відчували себе бадьорою?	1	2	3	4	5
Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5

Ви відчували себе такою пригніченою, що ніщо не могло Вас збадьорити?	1	2	3	4	5
Ви відчували себе спокійною?	1	2	3	4	5
Ви відчували себе повною сил та енергії?	1	2	3	4	5
Ви відчували себе сумною?	1	2	3	4	5
Ви відчували себе змученою?	1	2	3	4	5
Ви відчували себе щасливою?	1	2	3	4	5
Ви відчували себе стомленою?	1	2	3	4	5

9. Як часто за останні 4 тижні Ваш фізичний чи емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми (відвідувати друзів, родичів та ін.)? (обведіть одну цифру)

Весь час	Більшу частину часу	Іноді	Рідко	Ні разу
1	2	3	4	5

10. Наскільки ПРАВИЛЬНИМ чи НЕПРАВИЛЬНИМ є стосовно Вас кожне з нижчеперерахованих тверджень? (обведіть одну цифру в кожному рядку)

	Вірно	В осно- вному вірно	Не знаю	В осно- вному не вірно	Точно невірно
Мені здається, що я хворію менше, ніж інші	1	2	3	4	5
Моє здоров'я не гірше, чим у моїх знайомих	1	2	3	4	5
Я чекаю, що моє здоров'я погіршиться	1	2	3	4	5
У мене прекрасне здоров'я	1	2	3	4	5

Дата заповнення _____ Підпис _____

Інформація зареєстрована для даного візиту повністю та точно

Підпис дослідника _____ (день/місяць/рік)

Додаток Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «КМКЛ №5»

Назарій ГИЧКА



2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Комплексна патогенетично обґрунтована терапія аденоміозу у жінок репродуктивного віку.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

01601, м. Київ, 6-р Т.Г. Шевченка, 13, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра факультетського акушерства і гінекології.

Укладачі: В.О. Бенюк, К.І. Сусак

3. Джерела інформації:

Сусак К.І., Курочка В.В. Комплексне лікування аденоміозу у жінок репродуктивного віку. Медична наука України. Том 21. №4. 2025. – С. 13-22. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2025.02>

4. Де і коли було впроваджено: відділення гінекології та ендоскопічної хірургії Центру материнства і дитинства КНП «КМКЛ №5» 2024-2026 рр.

5. Строки впровадження: з 01.01.2024 р. по теперішній час

6. Загальна кількість спостережень: 48

7. Результати використання методу: з 01.01.2024 р. по теперішній час

позитивні (кількість спостережень) - 45; негативні (кількість спостережень) - 0; невизначені (кількість спостережень) – 3

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: медична, соціальна.

« 9 » січня 2024 року
(дата)

Відповідальні за впровадження:

Василь БЕНЮК
(підпис)Каміла СУСАК
(підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «Перинатальний центр
м. Києва»

Дмитро ГОВСЄЄВ

« 1 » листопада 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

Комплексна патогенетично обґрунтована терапія аденоміозу у жінок репродуктивного віку.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця:

01601, м. Київ, б-р Т.Г. Шевченка, 13, Національний медичний університет імені
О.О.Богомольця, кафедра факультетського акушерства і гінекології.

Укладачі: В.О. Бенюк, К.І. Сусак

3. Джерела інформації:

Сусак К.І., Курочка В.В. Комплексне лікування аденоміозу у жінок репродуктивного віку .
Медична наука України. Том 21. №4. 2025. – С. 13-22. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2025.02>

4. Де і коли було впроваджено: гінекологічне відділення з денним стаціонаром та ліжками
дитячої гінекології КНП «Перинатальний центр м. Києва» 2024-2026 рр.

5. Строки впровадження: з 01.01.2024 р. по теперішній час

6. Загальна кількість спостережень: 34

7. Результати використання методу: з 01.01.2024 р. по теперішній час
позитивні (кількість спостережень) - 32; негативні (кількість спостережень) - 0;
невизначені (кількість спостережень) – 2

**8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі
інформації:** медична, соціальна.

« 1 » листопада 2024 року
(дата)

Відповідальні за впровадження:

В.О. Бенюк

Василь БЕНЮК
(підпис)

Каміла СУСАК
(підпис)

К.І. Сусак