

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Микаиллы Гюльнар Тельман кызы

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ОПЕРАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
С ТЯЖЕЛЫМ ДИФфуЗНЫМ АДЕНОМИОЗОМ: БЛИЖАЙШИЕ
И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Цхай Виталий Борисович

Красноярск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ АДЕНОМИОЗА.	13
1.1 Диффузный аденомиоз. Современные данные о факторах риска, распространенности, классификации и патогенезе аденомиоза.	13
1.2 Клинические проявления аденомиоза. Влияние на качество жизни.	21
1.3 Методы диагностики аденомиоза.	26
1.4 Медикаментозное лечение аденомиоза.	30
1.5 Методы и принципы оперативного лечения аденомиоза.	41
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	51
2.1 Материал исследования.	51
2.2 Методы исследования.	55
2.2.1 Клинические методы.	55
2.2.2 Инструментальные и лабораторные методы.	57
2.3 Оперативное лечение.	59
2.4 Патоморфологическое исследование операционного материала.	61
2.5 Оценка качества жизни.	63
2.6 Методы статистической обработки.	68
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	70
3.1 Клинико-anamnesticheskie данные пациенток.	70
3.2. Результаты оперативного лечения пациенток.	81
3.3 Медикаментозная терапия пациенток с аденомиозом в послеоперационном периоде.	82
3.4 Сравнительный анализ исходных и послеоперационных клинико-лабораторных и инструментальных показателей у пациенток с диффузным аденомиозом.	84
3.5 Анализ оценки качества жизни у пациенток с аденомиозом до и после оперативного лечения.	92

3.6 Репродуктивные исходы пациенток после органосохраняющего оперативного лечения.	99
ГЛАВА 4 АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ДИФФУЗНЫМ АДЕНОМИОЗОМ.	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	113
ВЫВОДЫ.	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	124
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Аденомиоз представляет собой заболевание с мультифакториальной природой, этиопатогенез которого обусловлен множественными причинными факторами. Основным морфологический субстрат данной патологии заключается в проникновении железистых и стромальных элементов эндометрия в мышечный слой матки – миометрий. При выраженных формах диффузного аденомиоза патологический процесс может достигать серозного покрова, а в отдельных случаях даже вовлекать прилежащие ткани и анатомические структуры.

Сравнительный анализ аденомиоза и эндометриоза выявляет их принципиальные различия, охватывающие как патогенетические механизмы, так и гистологические особенности [1]. В контексте последней редакции Международного классификатора болезней (МКБ-11) аденомиоз получил отдельную нозологическую рубрику (GA11 Adenomyosis), будучи исключённым из раздела эндометриоза (GA10 Endometriosis). В этом же описании отсутствует прежний синоним заболевания – «эндометриоз матки». Как подчёркивает А. И. Давыдов, такие изменения в классификации диктуют необходимость пересмотра существующих стратегий диагностического поиска и терапевтического воздействия при аденомиозе [24].

Тенденции последних десятилетий указывают на стабильное увеличение частоты выявления аденомиоза в индустриально развитых государствах, что позволяет включить его в перечень так называемых «болезней цивилизации». По результатам исследований, проведённых В. Ф. Беженарь и соавторами, распространённость патологии варьируется в диапазоне от 5 до 70 %. У женщин моложе 40 лет аденомиоз диагностируется примерно у 20 %, тогда как в возрастной группе от 40 до 50 лет этот показатель достигает 80 %. Тем не менее объективная оценка частоты заболеваемости затруднена, что обусловлено отсутствием унифицированных дефиниций и диагностических стандартов, опирающихся на неинвазивные методы исследования. Различные источники

указывают, что частота обнаружения аденомиоза в общей популяции колеблется от 10 до 61 % [5].

Тяжелые формы диффузного аденомиоза характеризуются агрессивным и быстро прогрессирующим течением, тяжестью клинических симптомов (обильным или продолжительным менструальным кровотечением, дисменореей, диспареунией, кровотечением между менструациями, бесплодием, тяжелой анемией), резистентностью к гормонотерапии. У таких пациенток качество жизни значительно нарушено [41]. Основным методом лечения тяжелых форм диффузного аденомиоза во всем мире, в том числе и в России, является гистерэктомия (независимо от возраста и репродуктивных планов пациентки) [5, 15, 59].

В связи с агрессивностью клинических симптомов и непредсказуемым течением, а также малой эффективностью медикаментозных методов лечения, терапией выбора является оперативное лечение. Так как тяжелый диффузный аденомиоз, характеризуется высокой распространенностью среди пациенток репродуктивного возраста, которые планируют в дальнейшем беременность, становится актуальным изучение эффективности органосберегающих методов оперативного лечения пациенток с данной патологией.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время, по данным различных источников, увеличивается частота возникновения тяжелых форм аденомиоза у женщин репродуктивного возраста, а единственным эффективным методом его лечения остается органосохраняющая операция – гистерэктомия.

Качество жизни большинства этих женщин является крайне низким вследствие выраженности таких симптомов аденомиоза, как болезненные, обильные, длительные менструации, болезненный половой акт, наличие анемии и бесплодия. Осознание собственной бездетности, социальной неполноценности, нарушение в интимной жизни вызывает стрессовое состояние и приводит к депрессии, которая влияет на отношения в семье, на работе, на отношения

с медицинским персоналом, нарушая комплаентность к лечению из-за малой эффективности терапии. Именно поэтому для данной когорты женщин единственным эффективным методом лечения является оперативное лечение.

Оперативное лечение, применяемое в ходе нашего исследования, в отличие от традиционной гистерэктомии, позволит избежать оргоуносящей операции, устранить симптомы заболевания, восстановить нарушенную фертильность, сохранить анатомические взаимоотношения органов малого таза и связочного аппарата матки, снизить риск развития осложнений в отдаленном послеоперационном периоде и тем самым существенно улучшит качество жизни женщин. Разработанная в ходе исследования и предложенная для практического применения послеоперационная медикаментозная терапия и система реабилитационных мероприятий способствуют достижению устойчивой ремиссии заболевания и улучшению качества жизни пациенток.

Цель исследования

Оценить эффективность органосберегающего хирургического лечения и дальнейшего качества жизни у пациенток с диффузной формой аденомиоза.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-анамнестические данные у пациенток репродуктивного возраста с диффузной формой аденомиоза тяжелой степени.
2. Оценить эффективность органосберегающего оперативного лечения пациенток с диффузной формой аденомиоза по клиническим и лабораторным показателям, а также результатам инструментальных методов исследования.
3. Оценить качество жизни у пациенток с диффузной формой аденомиоза, перенесших аденомиомэктомию.
4. Разработать и обосновать алгоритм дальнейшего медикаментозного лечения в послеоперационном периоде у пациенток с диффузной формой аденомиоза тяжелой степени.

Научная новизна

Впервые оценена эффективность органосберегающего оперативного лечения в объёме аденомиомэктомии с трехлобковой метропластикой по методике Х. Осада у пациенток с диффузным аденомиозом тяжелой степени по данным клинических и лабораторных показателей, а также по результатам инструментальных методов исследования.

По результатам ИГХ исследования доказана агрессивность патологического процесса при тяжелом диффузном аденомиозе, проявляющаяся в пролиферативной активности и устойчивости клеток к естественной гибели. Этим объясняется факт резистентности к медикаментозному лечению и снижения качества жизни у этих пациенток до оперативного лечения.

Доказана эффективность медикаментозного лечения пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом после органосберегающего хирургического лечения, при котором удаляется большое количество патологической аденомиозной ткани.

Установлено улучшение качества жизни пациенток на основании данных, полученных с помощью различных специфических и не специфических опросников (ВАШ, SF-36, EHP-30, FSFI) у пациенток с диффузным аденомиозом тяжелой степени до и после органосохраняющего оперативного лечения и медикаментозного лечения.

Разработан и обоснован алгоритм, предусматривающий дифференцированный подход к медикаментозному лечению в послеоперационном периоде у пациенток с диффузной формой аденомиоза тяжелой степени с учетом их возраста и дальнейших репродуктивных планов.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам исследования установлено, что для пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом, не реализовавших свою репродуктивную функцию, наиболее целесообразным и эффективным вариантом лечения является выполнение органосберегающей циторедуктивной аденомиомэктомии. С учетом того, что аденомиоз является заболеванием с хроническим течением, была

обоснована необходимость проведения в послеоперационном периоде длительной медикаментозной терапии, включающей в себя гормональную и эпигенетическую терапию с целью профилактики прогрессирования заболевания.

Эффективность предложенного нами комплексного лечения подтверждена устранением симптомов заболевания, нормализацией менструального цикла, уменьшением до нормальных значений объема матки, улучшением качества жизни, восстановлением репродуктивной функции у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием.

Разработанный по результатам исследования алгоритм послеоперационного введения пациенток позволит практикующим врачам выбрать адекватную индивидуализированную тактику послеоперационной медикаментозной терапии в зависимости от дальнейших репродуктивных планов женщин.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленных задач было выполнено ретроспективное и проспективное исследование, где были определены клинико-анамнестические особенности женщин репродуктивного возраста с тяжелым диффузным аденомиозом, проведена оценка эффективности органосберегающего оперативного лечения по клиническим и лабораторным показателям, а также результатам инструментальных методов исследования, и сравнение качества жизни пациенток до и после оперативного лечения.

При выполнении работы соблюдены принципы доказательной медицины (отбор пациенток, статистическая обработка данных).

В работе использовались клинические, инструментальные, лабораторные, вербально-коммуникативные методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Органосохраняющее оперативное лечение, в частности аденомиомэктомия с трехлепестковой метропластикой, является методом выбора

для лечения пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом, заинтересованных в восстановлении репродуктивной функции.

2. Органосохраняющее оперативное лечение является методом выбора и позволяет устранить симптомы заболевания и существенно улучшить качество жизни пациенток позднего репродуктивного возраста с тяжелым диффузным аденомиозом, которые отказывались от гистерэктомии.

3. Разработанный по результатам исследования алгоритм дифференцированного послеоперационного медикаментозного лечения пациенток с диффузным аденомиозом направлен на восстановление репродуктивной функции и профилактику рецидива заболевания.

Степень достоверности и обоснованности результатов

В соответствии с рекомендациями для проведения медицинских и биологических исследований, все данные были обработаны с использованием программ StatSoft Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2013. Для описания количественных показателей применялись разные подходы в зависимости от типа распределения. Если данные не подчинялись закону нормального распределения, они выражались через медиану и межквартильный интервал (Me (P25; P75)). В случае нормального распределения данные описывались средним значением и стандартным отклонением ($X \pm s$). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро – Уилка. Если уровень значимости составлял $p > 0,05$, распределение признавалось нормальным (параметрическим). При уровне значимости $p < 0,05$ распределение считалось отличным от нормального (непараметрическим). Для анализа количественных признаков в зависимых группах использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Сравнение качественных показателей между группами проводилось с использованием разных методов: критерия Хи-квадрат Пирсона (при ожидаемых частотах ≥ 10), критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (при ожидаемых частотах ≥ 5) и точного критерия Фишера, если условия для

первых двух критериев не выполнялись. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Полученные данные визуализировались в виде таблиц, графиков и диаграмм для наглядности и удобства интерпретации. Такой подход позволил качественно представить результаты анализа и обеспечить их высокую информационную ценность.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследования представлены на научно-практической конференции «Добротинские чтения XII Нижний Новгород» (2024); на 4-м Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2023); на 6-м международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2023); на 5-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От классического акушерства и гинекологии до перинатальных и репродуктивных технологий» (Барнаул, 2022); на всероссийской конференции «Гормонозависимые заболевания в 21 веке» (Новосибирск, 2022); на 8-й Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в работе отделения гинекологии Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, отделения гинекологии Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России, а также в учебной и научно-исследовательской работе на кафедре перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 9 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, Web of Science.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно пункту 4 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний», пункту 5 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщин в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику».

Объем и структура диссертации

Структура диссертации представлена следующими разделами: введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, список иллюстративного материала. Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу, иллюстрирована 27 рисунками. Список литературы включает 171 источник, из которых 73 – в отечественных и 98 – в зарубежных изданиях.

Личный вклад автора

Автором лично проводился отбор пациенток в исследуемые группы согласно критериям включения и исключения; проводилась беседа с пациентками с целью получения информированного согласия на участие в исследовании; выполнялся сбор жалоб и анамнеза; заполнялись индивидуальные анкеты и карты обследования, анкеты качества жизни; проводилась интерпретация результатов ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, ИГХ исследования, гормонального исследования, оценка эффективности лечения. Данные, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

Автор искренне благодарен научному руководителю, доктору медицинских наук, профессору В. Б. Цхай за помощь в работе, ценные советы и консультации в ходе выполнения работы.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ АДЕНОМИОЗА

1.1 Диффузный аденомиоз. Современные данные о факторах риска, распространенности, классификации и патогенезе аденомиоза

Термин «аденомиоз» был предложен О. Frank в 1925 году. В настоящее время аденомиоз рассматривается, как заболевание с неоднозначной природой. Он сочетает в себе признаки опухолевого и воспалительного процесса. Первое определение аденомиоза было дано в 1972 г. С. Bird и соавт. как «доброкачественная инвазия эндометрия в миометрий, приводящая к диффузному увеличению матки, которая микроскопически представлена эктопическими, неоплазированными эндометриальными железами и стромой, окруженной гипертрофированным и гиперпластичным миометрием» [11].

Это заболевание характеризуется распространением желез эндометрия и их стромы в миометрий. В патологически измененных тканях преобладают процессы пролиферации, инвазии и неоангиогенеза, что было доказано во многих исследованиях с использованием иммуногистохимического анализа [21, 23].

Факторы риска развития аденомиоза невозможно четко определить, так как в большинстве случаев это патологическое состояние сочетается с другими гинекологическими заболеваниями и выявляется при гистологическом исследовании.

Среди пациенток, перенесших гистерэктомию по поводу тяжелого аденомиоза, 70–80 % случаев составляли пациентки позднего репродуктивного возраста, старше 40 лет. Но по новым данным, учитывающим МРТ-критерии, аденомиоз выявляли у подростков и у молодых женщин. По данным других авторов, предполагается врожденный характер возникновения аденомиоза [52].

Ещё одним из факторов риска возникновения аденомиоза выделяют паритет родов, механизм развития которого связан с удлинением и гипертрофией миометриальных волокон, способствующих к проращению в них

аденомиотических волокон. В противовес этому пациентки с тяжелым аденомиозом часто страдают первичным и вторичным бесплодием [52].

Следующим возможным фактором риска аденомиоза является курение. Данные о связи курения с аденомиозом также противоречивы. У курильщиц это заболевание встречается реже, чем у не курящих женщин, что, возможно, связано со снижением концентрации эстрогенов под действием табака. С другой стороны, есть исследования, доказывающие обратное, особенно у пациенток с длительным стажем курения (более 10 лет).

Оперативные вмешательства на матке. По одним данным повышена распространенность аденомиоза у женщин родоразрешенных путем операции кесарева сечения, механизмом развития которого является хирургическая травма границ переходной зоны слизистой оболочки и миометрия. По данным других исследований не выявлено увеличения частоты аденомиоза после кесарева сечения. Частота встречаемости аденомиоза после прерывания беременности путем дилатации и кюретажа более высока, чем у тех, кто подобному вмешательству не подвергался [52].

Частота встречаемости аденомиоза варьирует, по данным В. Ф. Беженарь и др., от 5 до 70 %, в возрасте до 40 лет заболевание поражает 2 из 10 женщин, тогда как между 40 и 50 годами заболеваемость возрастает до 8 из 10 женщин. По данным других авторов, аденомиоз среди женщин репродуктивного и позднего репродуктивного возраста встречается от 10 до 61 %. Данные о распространенности зачастую противоречивы и зависят от изучаемой популяции, отсутствия унифицированного определения и диагностических критериев, основанных на неинвазивных диагностических методах. Анализируя данные о распространенности аденомиоза, можно сделать вывод, что аденомиоз является одной из актуальнейших проблем современной гинекологии. Ежегодно отмечается неуклонный рост аденомиоза, в том числе и тяжелых форм, среди женщин репродуктивного и позднего репродуктивного возраста, которые не успели реализовать свою детородную функцию, и этим подчеркивается социальная значимость данного процесса не только как заболевания, приводящего

к бесплодию, но и снижающего работоспособность и качество жизни этих пациенток [5, 17, 58, 59].

Впервые классификация аденомиоза, основанная на гистологических данных, была предложена Bird в 1972 году. Она основывалась на степени глубины поражения тканей матки. Классификация включала три уровня: поверхностные изменения в суббазальном слое эндометрия (I класс), поражение, затрагивающее среднюю часть миометрия (II класс), и более глубокое проникновение за пределы средней зоны миометрия (III класс) [112]. Помимо этого, в классификации использовалась шкала, разделяющая поражения на степени: лёгкие, умеренные и выраженные. Несмотря на свой вклад в изучение аденомиоза, эта классификация не учитывала такие ключевые факторы, как распространённость изменений, их локализацию и увеличение объёма матки. Это ограничивало её применение в клинической практике и подчёркивало необходимость создания более современных систем классификации, основанных на данных инструментальных и клинических методов.

Позже, в 2012 году, Г. М. Савельева представила гистероскопическую классификацию:

- 1 стадия – визуальная структура стенок матки остаётся неизменённой, но наблюдаются эндометриоидные ходы;
- 2 стадия – поверхность стенок становится неровной за счёт поперечных утолщений, стенки приобретают ригидность;
- 3 стадия – на внутренней поверхности выявляются выпуклости разных размеров без чётко выраженных границ [65, 67].

В 2011 году F. Tuttlies и его коллеги предложили классификацию ENZIAN, ориентированную на глубокий инфильтративный эндометриоз. В её основу легли такие параметры, как размеры инфильтрата, его локализация и глубина инвазии. Аденомиоз в рамках этой системы кодируется символами FA [90].

В свою очередь, в 1998 году академик Л. В. Адамян разработала классификацию, основанную на степени проникновения эндометриальных желез в миометрий. Согласно этой системе выделяются четыре стадии заболевания,

определяемые глубиной инвазии [66]:

- стадия I – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;
- стадия II – патологический процесс переходит на мышечные слои;
- стадия III – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;
- стадия IV – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов [9, 52].

Также выделяют три клинко-морфологические формы процесса – очаговую, узловую и диффузную [68]. В 2016 г. в Барселоне на конгрессе по эндометриозу добавили и склеротическую форму [73].

Выделяют также клинко-морфологические варианты развития аденомиоза – активный и неактивный [67].

В 2018 году А. Hashimoto и его коллеги на основании данных МРТ или ультразвукового исследования выделили три подтипа аденомиоза: подтип I – внутренний; подтип II – внешний; подтип III–IV – неопределенный) (Рисунок 1).

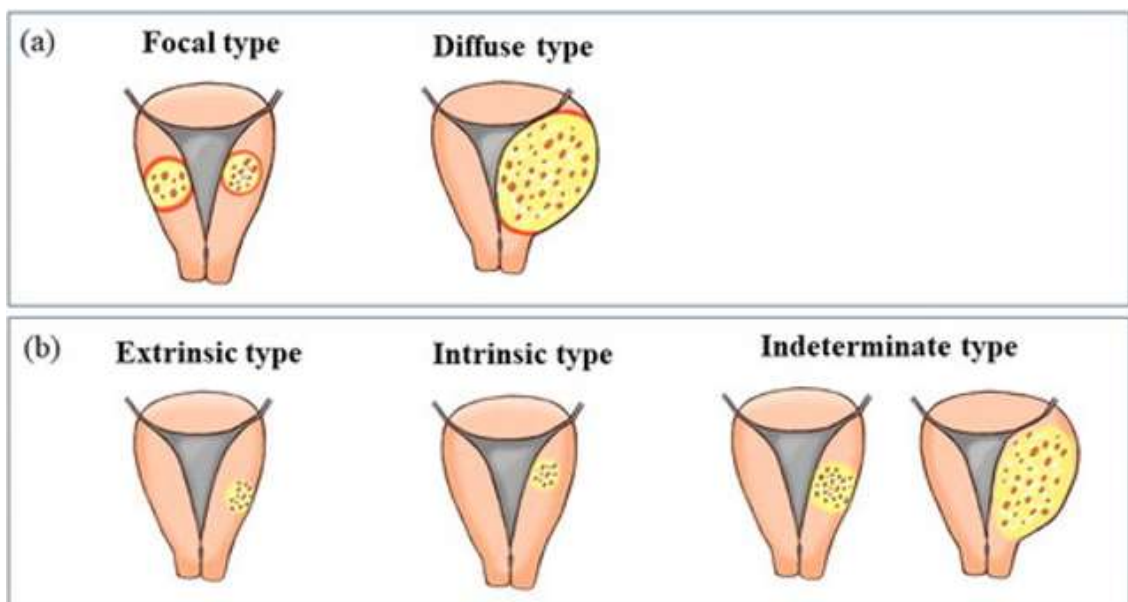


Рисунок 1 – Классификация аденомиоза по А. Hashimoto et al., 2018

В 2019 г. Van den Bosch, de Bruijn и соавт. при ультразвуковой оценке, аденомиоза выделяют следующую классификацию данной патологии:

- 1) по локализации (передний, задний, латеральный слева/справа, фундальный);
- 2) по типу аденомиоза (очаговый или диффузный, смешанный);
- 3) по наличию «кистозных» и «некистозных» форм аденомиоза;
- 4) по вовлеченности маточных слоев (1, 2, 3 тип): 1 тип – поражение переходной зоны; 2 тип – поражение участка между переходной зоной и сосудистой аркадой матки; 3 тип – поражение наружного слоя миометрия;
- 5) по степени поражения миометрия (в %):
 - легкая (< 25 %);
 - среднетяжелая (25–50 %);
 - тяжелая (> 50 %) [1, 52, 102].

Несмотря на существование множества классификаций и исследований, по поводу аденомиоза нет совершенной классификации, которая описывала бы и морфологию, и распространенность, и тяжесть клинических проявлений данного заболевания.

Патогенез развития аденомиоза в настоящее время активно изучается. Существуют две основные теории, которые объясняют патогенез аденомиоза:

- 1) инвагинации базальной оболочки эндометрия в миометрий [21, 23];
- 2) метоплазия смещённых остатков эмбриональных мюллеровых протоков или дифференцировки взрослых стволовых клеток [6, 38].

Современные научные данные всё чаще подтверждают гипотезу о проникновении базального слоя эндометрия в миометрий. Этот процесс объясняется нарушением целостности «базальной мембраны», вследствие чего клетки базального слоя проникают в мышечную ткань матки. Эстроген-зависимые процессы, такие как репарация и пролиферация, ускоряют рост эндометриоидных клеток, приводя их к проникновению в миометрий и образованию очагов аденомиоза. Основным фактором, способствующим проникновению клеток, считается ослабление структур миометрия, часто

возникающее вследствие травм или хирургических вмешательств. Такие изменения создают благоприятную среду для инвазии эндометриоидных клеток. Кроме того, дисфункция иммунной системы в поражённых тканях также может инициировать этот процесс, играя важную роль в патогенезе заболевания.

Результаты иммуногистохимических исследований указывают на значительное увеличение количества макрофагов в зонах поражения. Эти клетки стимулируют активацию Т- и В-лимфоцитов, усиливая выработку антител и цитокинов. Эти иммунологические изменения нарушают нормальное состояние переходной зоны между эндометрием и миометрием, способствуя дальнейшему развитию патологического процесса.

Хотя точные механизмы, запускающие процесс инвагинации, остаются неизвестными, предполагается, что ключевую роль играют гормональные воздействия. Они активируют сигнальные пути клеточной коммуникации, что усиливает инвазивные и миграционные свойства клеток базального слоя эндометрия.

Исследования демонстрируют, что в тканях аденомиоза экспрессия рецепторов эстрадиола значительно выше, чем в эутопическом эндометрии. Это гормональное воздействие, вероятно, инициирует процессы инвагинации, усиливая способность клеток проникать в миометрий и способствуя дальнейшему распространению патологической ткани.

Кроме того, в поражённых участках обнаружены ферменты ароматаза и эстроген-сульфатаза, которые играют ключевую роль в локальной продукции эстрогенов. Эти биологически активные вещества стимулируют пролиферацию эндометриоидных клеток и стромы, усиливая их рост и инвазию в миометрий. Таким образом, локальная продукция эстрогенов усугубляет прогрессирование аденомиоза, создавая благоприятные условия для его дальнейшего развития [21].

В дополнение к этому небеременная матка постоянно активна на протяжении всего репродуктивного периода жизни и в силу этого, как и другие подвижные структуры организма, подвергается механическому напряжению, повреждению и репарации. Более того, стало очевидным, что связанные с этим

молекулярные механизмы весьма схожи в различных тканях и включают, локальную экспрессию ароматазы и продукцию эстрогенов. При этом последствия повреждения и восстановления тканей могут быть высокоспецифичными в зависимости от структуры и функций соответствующих органов. Это имеет особое значение, когда ткань, как в случае с маткой, физиологически очень чувствительна к эстрогенам, а травма носит хронический характер [23, 38, 49, 55].

Глубокий инфильтративный эндометриоз и аденомиоз, согласно одной из гипотез, имеют общую патофизиологическую основу, сформированную как концепция повреждения и восстановления тканей TIAR (tissue injure and repair). Концепция TIAR описывает фундаментальную и, по-видимому, универсальную биологическую систему, которая начинает действовать в мезенхимальных тканях после повреждения в результате активации локальной продукции и воздействия эстрадиола. В основе всего этого механизма лежит травма. В дальнейшем при продолжающейся травматизации матки, участки воспаления могут аккумулировать и производить все больше эстрогенов, которые нарушают не только овариальный резерв, но и приводят к постоянной гиперперистальтике и закреплению патологического процесса. В результате этого происходит открытая аутоотравматизация органа с инфильтрацией фрагментов базального слоя эндометрия в миометрий [49, 55, 159].

Авторы одного из исследований показали, что в эутопической слизистой оболочке естественная гибель клеток происходит преимущественно в средней и поздней секреторной фазах менструального цикла, что коррелирует с минимальной экспрессией ингибитора апоптоза Bcl-2. Синтез маркера пролиферации Ki-67 снижается в секреторную фазу. Все описанные процессы находятся в четкой зависимости от циклических перемен экскреции гормонов. В эктопических эндометриоидных очагах при аденомиозе, наоборот, уровни маркера апоптоза, экспрессии Bcl-2 и Ki-67 не зависят фазы цикла и, как следствие, от гормональной регуляции [21, 37, 50, 79].

Согласно второй теории патогенеза развития аденомиоза, в основе

патологического состояния может лежать метаплазия смещенных остатков эмбриональных мюллеровых протоков или дифференцировки взрослых стволовых клеток, что подтверждается в клинических и экспериментальных исследованиях на животных [38].

Согласно эмбриональной гипотезе, эндометриоидные гетеротопии развиваются из целомического эпителия, находящегося между мезотелиальными клетками. Эти клетки, в процессе эмбриогенеза, трансформируются в половые органы, включая эндометрий. Доказательством теории служат случаи диагностики эндометриоза у детей и подростков, а также его частое сочетание с врождёнными аномалиями половой системы. Предполагается, что аденомиоз способен развиваться из остатков мюллеровых протоков, а эктопические очаги, сходные с эндометриозом ректовагинальной перегородки, подтверждают эту концепцию [6, 49].

В 2007 году Schwab и Gargett доказали мультипотентность стромальных клеток эндометрия. Эти клетки успешно дифференцировались в адипогенные, остеогенные, миогенные и хондрогенные линии при инкубации в специализированных средах. Таким образом, была подтверждена способность стромальных клеток преобразовываться в различные типы тканей.

Активация стволовых клеток может происходить вследствие повреждения базального слоя, например, из-за повышенной перистальтики матки во время менструации. Это создаёт условия для проникновения эндометриоидных желез и стромы в миометрий, что приводит к формированию очагов аденомиоза. Также возможна патологическая гиперплазия гладкомышечной ткани в результате нарушения дифференцировки мезенхимальных клеток.

Современные исследования подтверждают, что регенерация эндометрия может управляться стволовыми клетками костного мозга. Эти открытия открывают перспективы для изучения механизмов развития аденомиоза и эндометриоза, что способствует разработке новых методов лечения [159].

Аденомиоз является значимой проблемой современной медицины. Распространённость данного заболевания постоянно увеличивается, а средний

возраст пациенток снижается. Несомненно, данные исследований в области генетики, иммунологии и эндокринологии обеспечили качественно новые подходы к дифференциальной диагностике, лечению и определению риска рецидива этой патологии. Однако данных о факторах риска, этиологии, патогенезе и молекулярных механизмах аденомиоза недостаточно, чтобы проводить эффективную профилактику заболевания и говорить о возможности полного его излечения и улучшения качества жизни пациентов.

1.2 Клинические проявления аденомиоза. Влияние на качество жизни

Клинические проявления аденомиоза весьма разнообразны, начиная от малосимптомного течения заболевания до выраженной манифестирующей симптоматики заболевания. В зависимости от выраженности клинических симптомов аденомиоза определяется тактика введения и медикаментозная терапия. В редких случаях, при бессимптомном или малосимптомном течении заболевания, когда аденомиоз является случайной находкой при проведении ультразвукового исследования, можно говорить о «неактивной форме» аденомиоза, что в такой ситуации чаще всего подразумевает консервативное введение пациентов [8, 30, 52, 73].

При классических жалобах пациенток таких как дисменорея, диспареуния, аномальные маточные кровотечения (АМК) и, как следствие, тяжелая анемия и снижение качества жизни говорят об «активном аденомиозе», что является показанием для оперативного лечения [158].

АМК и постгеморрагическая анемия

Причина АМК при аденомиозе недостаточно изучена. Аденомиоз может влиять на нормальное сокращение миоцитов, и это может быть причиной кровотечения. При аденомиозе АМК проявляется как обильные и длительные (более 8 дней по FIGO) менструации, и приводит к значительному снижению гемоглобина, вплоть до тяжелой анемии. АМК может стать причиной воспаления, рубцевания, а, следовательно, возникновения осложнений, таких как дисменорея,

бесплодие и диспареуния, анемия [67, 76].

Дисменорея

Болевой синдром при аденомиозе, проявляющийся в виде дисменореи, характеризуется постепенным усилением интенсивности. В большинстве случаев устранение болевых ощущений с помощью анальгетиков и оральных контрацептивов оказывается неэффективным. Несмотря на активное изучение, точный механизм развития дисменореи при аденомиозе до сих пор не установлен.

Одной из наиболее изученных гипотез является простагландиновая теория, которая объясняет патологический процесс избыточным накоплением в эндометрии продуктов деградации арахидоновой кислоты, в частности простагландинов F2- α и E2, непосредственно перед менструацией и в её ходе. В подтверждение этой теории приводятся данные, согласно которым уровень простагландинов в эндометрии у пациенток с дисменореей значительно превышает показатели у здоровых женщин.

Простагландины обладают множеством биологических эффектов, включая воздействие на сократительную активность гладкой мускулатуры, регуляцию сосудистого тонуса и участие в нейроэндокринной передаче сигналов. Их повышенный уровень способствует усилению сокращений матки, сужению сосудистого просвета, что приводит к локальной ишемии миометрия и гипоксии клеток. Эти процессы сопровождаются активацией болевых рецепторов, что и вызывает выраженный болевой синдром.

Кроме того, избыток простагландинов может вызывать сопутствующие симптомы, такие как головные боли, усиление моторики желудочно-кишечного тракта (например, тошноту, рвоту, диарею), сонливость, гипертермию, акроцианоз и другие вегетативные реакции [67, 76, 158].

Хроническая тазовая боль

Другим важным клиническим проявлением тяжёлого активного аденомиоза является хроническая тазовая боль, частота которой в популяции варьируется от 10 до 53 %. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (International Association of Study of Pain – IASP), синдром тазовой боли

рассматривается как самостоятельное заболевание. Он характеризуется постоянными болями в нижней части живота и пояснице, длящимися шесть месяцев и более.

Ключевым звеном в патогенезе хронической тазовой боли при аденомиозе является патологический нейрогенез. Исследования показывают, что миометрий становится основной зоной патологической иннервации. Вокруг очагов эктопического эндометрия, в периваскулярных зонах и в строме между гладкомышечными пучками формируется аномально избыточная иннервационная сеть, которая приводит к гипералгезии.

В 2012 году проведено проспективное исследование, которое изучило клинические особенности у разных групп пациенток. Частота выявления аномальных маточных кровотечений (АМК), дисменореи и хронической тазовой боли в группе больных с аденомиозом составила 78,2 %, 73,1 % и 76,0 % соответственно. У пациенток с миомой матки и аденомиозом эти показатели достигли 85,2 %, 51,9 % и 48,1 %. В группе с миомой матки – 75,6 %, 66,7 % и 51,1 %. Исследователи отметили, что аденомиоз чаще встречается у пациенток с увеличенной маткой, сопровождающейся дисменореей, АМК и хронической тазовой болью [10, 28, 33, 42, 45].

В настоящее время аденомиоз все чаще выявляют у пациенток с бесплодием, особенно при планировании первой беременности после 30 лет и даже после 40 лет.

Бесплодие

Литературные данные свидетельствуют о том, что частота выявления аденомиоза у женщин с бесплодием составляет 15–45 %. Основными факторами, препятствующими наступлению беременности, считаются спаечные процессы в области маточных труб, выраженное воспаление и структурные изменения миометрия, которые создают неблагоприятные условия для имплантации оплодотворённой яйцеклетки. Кроме того, повышенный тонус матки у пациенток с аденомиозом существенно увеличивает риск самопроизвольного прерывания беременности даже при успешном зачатии [12, 29, 54].

Патогенез нарушения фертильности при аденомиозе связывают с морфологическими изменениями в базальном слое или строме эндометрия, характеризующимися аномально высоким пролиферативным потенциалом. Сопутствующими проблемами часто являются функциональные патологии матки и дисбаланс между активными формами кислорода и антиоксидантной системой, вызванный аномальными уровнями свободных радикалов. Эти активные молекулы играют ключевую роль в деятельности ряда ферментов, включая рибонуклеозид дифосфат редуктазу, цитохром P-450 и простагландин синтазу. Воздействие окислительного стресса на оплодотворённую яйцеклетку препятствует её развитию, затрудняет имплантацию и может вызывать ранние выкидыши.

При избыточном уровне свободных радикалов эмбрион подвергается воздействию активированных макрофагов, Т-клеток или избыточного оксида азота, что нарушает процессы его развития. Кроме того, гормональные изменения при аденомиозе оказывают влияние на железы эндометрия и провоцируют воспалительные реакции, связанные с выделением цитокинов, простагландинов и других факторов. Эти процессы способствуют пролиферации гладкомышечных клеток миометрия и изменению сокращений матки, что отрицательно сказывается на способности к имплантации [11, 16, 43, 44, 47, 58, 70].

Сложности, вызванные данным заболеванием, отражаются не только на физиологическом, но и на психоэмоциональном состоянии женщин, что приводит к существенному снижению качества жизни. Несмотря на значительные достижения в изучении патогенеза, клинических проявлений и методов лечения эндометриоза, аденомиоз остаётся важной проблемой современной гинекологии. В последние годы особый акцент в исследованиях делается на изучение качества жизни пациенток, страдающих различными формами этого заболевания.

Качество жизни у женщин с аденомиозом

Качество жизни (КЖ) пациенток с диффузным аденомиозом III-IV стадии существенно ухудшается. Заболевание оказывает значительное влияние на способность женщин к полноценной социальной активности. Среди

ключевых социальных аспектов, затрагиваемых аденомиозом, выделяются: влияние на трудовую деятельность и образовательный процесс, снижение работоспособности, нарушения в межличностных отношениях и семейной жизни, включая взаимодействие с детьми. Исследования показывают, что уровень социальной дисфункции значительно выше у пациенток с выраженным болевым синдромом, чем у тех, кто его не испытывает. Социальное функционирование, в свою очередь, является одним из центральных элементов общего качества жизни [98].

По данным А. А. Горпенко, у женщин с диффузным аденомиозом III-IV стадии наблюдается значительное снижение качества жизни в таких сферах, как «сила воли/бессилие», «самооценка», «работоспособность» и «бесплодие». Эти показатели оказываются хуже по сравнению с пациентками, имеющими узловую форму аденомиоза той же стадии [8, 30].

В Российской Федерации Концепция исследования КЖ, разработанная Минздравом России в 2001 году, была признана приоритетной, и исследования в этой области активно поддерживаются. Тем не менее, изучение качества жизни пациенток с аденомиозом всё ещё остаётся недостаточно развитым.

Между тем, во всём мире идёт активное совершенствование методик оценки КЖ, поскольку эти критерии становятся важной составляющей анализа новых диагностических и терапевтических подходов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) внесла значительный вклад в разработку критериев КЖ, которые включают шесть основных аспектов [121]:

- 1) физические факторы: уровень энергии, боли, дискомфорта, качество сна и отдыха;
- 2) психологические аспекты: положительные эмоции, когнитивные способности, самооценка, внешний вид, эмоциональная устойчивость;
- 3) уровень независимости: повседневная активность, трудоспособность, зависимость от лечения и лекарств;
- 4) социальное функционирование: межличностные отношения, значимость в обществе, сексуальная активность;

- 5) окружающая среда: условия жизни, безопасность, доступ к медицинской помощи, экология, качество и доступность информации;
- 6) духовность: религиозные и личные убеждения.

Качество жизни представляет собой многомерный, изменяемый во времени, и субъективный параметр, который учитывает влияние заболевания и лечения на физическое, психическое и социальное состояние пациента. Постоянный мониторинг КЖ позволяет своевременно корректировать терапию и улучшать результаты лечения.

Для оценки качества жизни используются стандартизированные опросники, делящиеся на общие и специализированные. Общие опросники, такие как SF-36 и его вариации (SF-12, SF-20, SF-22), а также EuroQol (EQ-5D), применяются независимо от нозологии. Среди других распространённых инструментов – Nottingham Health Profile Questionnaire, Short Form McGill Pain Questionnaire, Beck Depression Inventory, Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и General Health Questionnaire [86, 87, 124].

Специальные опросники, такие как Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) и его сокращённая версия – EHP-5, обладают большей чувствительностью и специфичностью для оценки КЖ пациенток с эндометриозом и аденомиозом [8, 30, 98].

Таким образом, исследование качества жизни пациенток с тяжёлыми формами аденомиоза является неотъемлемой частью современной гинекологии, поскольку оно помогает понять влияние заболевания на различные аспекты жизни и оптимизировать терапевтический подход.

1.3 Методы диагностики аденомиоза

Ультразвуковая диагностика

Метод ультразвукового исследования (УЗИ) является одним из наиболее доступных и распространённых методов диагностики аденомиоза. Он характеризуется чувствительностью 72 % (95 % доверительный интервал: 65–79 %) и специфичностью 81 % (95 % доверительный интервал: 77–85 %), что позволяет

выявлять заболевание с достаточно высокой степенью точности. Однако эффективность данного метода не является абсолютной и во многом зависит от уровня профессиональной подготовки врача, проводящего исследование, а также от технических характеристик используемого оборудования.

Согласно данным консенсуса по Морфологической Сонографической Оценке Матки (MUSA), проведённого в 2015 году, был представлен перечень ключевых ультразвуковых признаков, позволяющих выявить аденомиоз с использованием 2D и 3D технологий [1, 96]:

- шаровидная форма матки;
- асимметрия толщины передней и задней стенок матки, не связанная с наличием лейомиомы;
- гетерогенная эхоструктура миометрия;
- размытая граница между эндометрием и миометрием;
- эхогенные линейные полосы в миометрии;
- наличие кист миометрия;
- диффузное распределение мелких сосудов в миометрии (Рисунок 2).

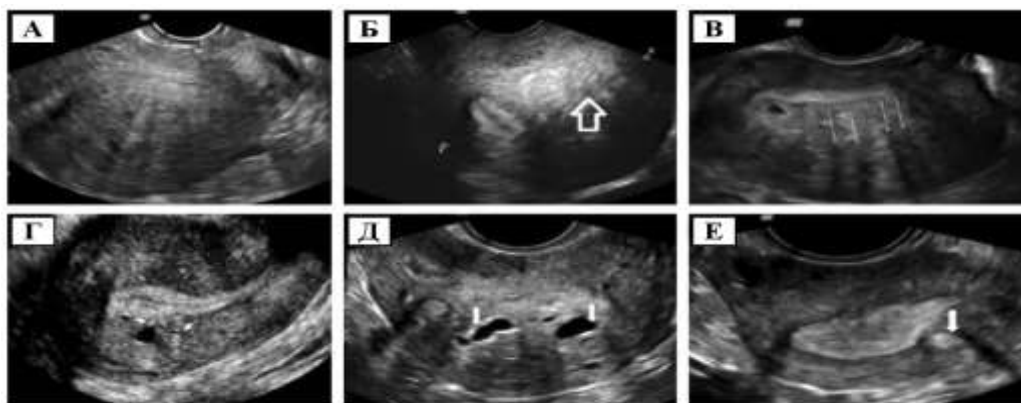


Рисунок 2 – Ультразвуковые критерии аденомиоза: А – шаровидная матка;
 Б – асимметрия стенок матки; В – неоднородная структура миометрия;
 Г – линейная исчерченность; Д – интрамиометриальные кисты;
 Е – гиперэхогенный узел в толще миометрия

FIGO в 2018 году порекомендовало при диагностике аденомиоза

ультразвуковым методом, особое внимание уделить визуализации переходной зоны. При измерении толщины переходной зоны более 12 мм можно сделать заключение о наличии аденомиоза [7, 14, 15, 34, 52].

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из наиболее эффективных методов диагностики аденомиоза, демонстрируя высокую чувствительность, специфичность и точность до 95 %. Однако высокая стоимость и ограниченная доступность метода препятствуют его широкому использованию в качестве рутинного скрининга. Основное преимущество МРТ заключается в способности выявлять изменения в переходной зоне (JZ) между эндометрием и миометрием. Нормальная толщина этой зоны составляет от 2,0 до 5,0 мм, но при аденомиозе её увеличение служит достоверным диагностическим критерием, особенно при превышении порогового значения в 12 мм, установленного С. Reinhold и соавторами [25, 40, 52, 86, 102, 124].

По данным МРТ выделяют 4 степени аденомиоза:

1) первая степень – переходная зона неровная, утолщена; толщина переходной зоны до 5–8 мм за счет трубчатых образований и/или кистозных полостей в диаметре до 2 мм. В миометрии можно обнаружить небольшие трубчатые или кистозные образования диаметром до 2 мм, а также мелкие неоднородные зоны, расположенные вблизи переходной зоны. Такие изменения часто характеризуются отсутствием чётких контуров мелких кист;

2) вторая степень отличает значительное увеличение матки, преимущественно в переднезаднем размере, с заметной асимметрией толщины её стенок, превышающей 5 мм. Эндометрий начинает проникать глубже половины миометрия. На снимках, полученных с использованием T1-взвешенных изображений, выявляются кисты с содержимым, типичным для различных стадий распада гемоглобина. Также переходная зона становится более гетерогенной, что обусловлено появлением крупных включений;

3) третья степень – процесс охватывает всю толщу миометрия, сопровождаясь увеличением размеров матки. Внутри миометрия наблюдаются

разнообразные по форме и размерам зоны неоднородности, а также значительное количество кист, часто диаметром более 2 мм. Такие кисты могут содержать геморрагическое содержимое или кальцифицированные сгустки крови;

4) четвёртая степень характеризуется распространением патологического процесса за пределы матки, включая висцеральную и париетальную брюшину. На этом этапе контуры матки становятся неровными и бугристыми, что связано с наличием эндометриоидных гетеротопий на её поверхности. На МРТ можно обнаружить участки с гипоинтенсивным сигналом, что свидетельствует о неоднородности структуры, а также полости, заполненные геморрагическим содержимым или жидкостью различной плотности (Рисунок 3) [25, 43, 60, 76].

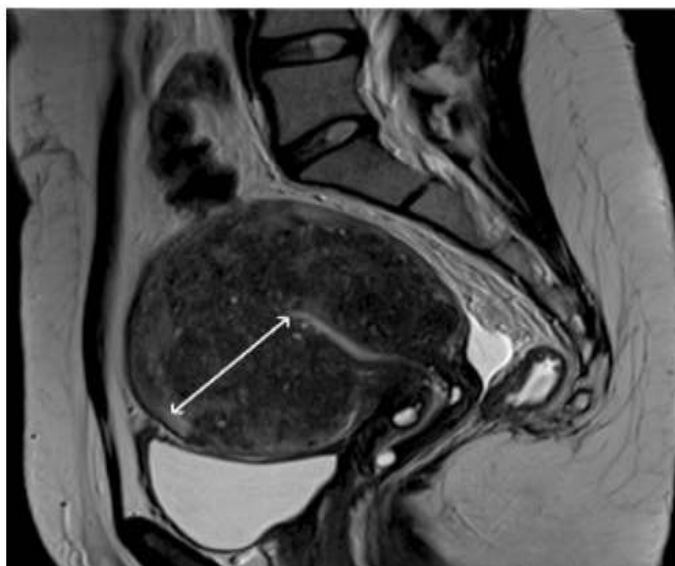


Рисунок 3 – Диффузный аденомиоз: T2-сагиттальная томограмма. Утолщение соединительной зоны в виде гипоэхогенного сигнала с точечными гиперинтенсивными миометриальными очагами (отмечено стрелкой)

Гистероскопия

Чувствительность гистероскопии при диагностике аденомиоза составляет 32,9–91,4 %. Высокая диагностическая ценность гистероскопии не вызывает сомнений, кроме того, метод дает возможность взятия материала (эндометрия)

для гистологического исследования. Диагноз аденомиоза при гистероскопии ставится на основании следующих признаков: наличие эндометриоидных ходов на фоне бледно-розового эндометрия, расширение и деформация полости матки, а также феномен «пчелиных сот» – характерный петлистый или скалистый рисунок стенок.

Несмотря на очевидные преимущества, гистероскопия имеет свои ограничения. Метод считается инвазивным и зависит от субъективной оценки врача. Также существует риск развития осложнений, связанных с хирургическим вмешательством и анестезией. Кроме того, гистероскопия не позволяет точно определить стадию заболевания, а её стоимость часто превышает затраты на проведение МРТ [57].

Современные исследования подчёркивают необходимость создания унифицированной систематической классификации аденомиоза. Такая классификация должна включать данные, полученные с использованием различных методов визуализации, чтобы обеспечить комплексный подход к диагностике.

Единые диагностические критерии, учитывающие фенотипические особенности пациенток, позволят глубже понять патогенез аденомиоза. Это станет основой для более точного подхода к диагностике и разработке эффективных терапевтических стратегий.

Внедрение персонализированного подхода к лечению аденомиоза, основанного на таких систематических критериях, повысит эффективность терапии и качество жизни пациенток, страдающих этим заболеванием.

1.4 Медикаментозное лечение аденомиоза

Медикаментозное лечение аденомиоза требует разработки плана длительного введения, так как заболевание оказывает негативное влияние на КЖ.

Выбор медикаментов и длительность их приема зависит от клинического варианта заболевания (симптомов, формы, тяжести) и, во многом, от возраста

женщины и ее репродуктивных планов.

Медикаментозная гормональная терапия свою эффективность проявляет временно, положительно влияя на симптомы заболевания при I и II стадиях заболевания. У женщин с тяжелыми формами диффузного аденомиоза этот вид лечения малоэффективен, а в большинстве случаев не эффективен. Невозможность медикаментозного излечения аденомиоза еще раз подтверждает, что это патологическое состояние требует, прежде всего, хирургического вмешательства с максимально возможным удалением очагов эктопического эндометрия [81, 99, 101, 117, 132].

Рационально подобранная медикаментозная терапия имеет ключевое значение при стремлении пациентки реализовать репродуктивную функцию, а также при наличии противопоказаний к операции, включая категорический отказ женщины. Более того, медикаментозная терапия применяется как второй этап лечения в целях предотвращения рецидивов после оперативного вмешательства [3, 42, 54].

Гормональные препараты, используемые в лечении аденомиоза, применяются для временного угнетения функции яичников с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГнРГ) и ингибиторов ароматазы или для запуска процессов атрофии патологических очагов за счет гестагенов, селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) [3, 4, 41, 54].

Терапия аГнРГ

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) представляют собой мощные препараты, оказывающие выраженное антипролиферативное воздействие на ткани миометрия через взаимодействие с рецепторами аГнРГ. Эти средства вызывают гипоестрогенный эффект, подавляя секрецию гонадотропинов, что приводит к угнетению гормонозависимых процессов в поражённых тканях [3]. Важным механизмом действия аГнРГ является стимуляция апоптоза, сопровождающаяся снижением ангиогенеза и воспалительных реакций в аденомиотических очагах. Эти свойства способствуют уменьшению объёма матки и ослаблению симптомов, что делает аГнРГ важным компонентом

патогенетической терапии аденомиоза [93].

Терапевтические подходы с использованием аГнРГ включают как монотерапию, так и комбинированные схемы с добавлением эстрогенов или прогестинов [19, 42, 45]. Примером успешного применения аГнРГ является многоцентровое исследование, проведённое в России под руководством Е. Andreeva и соавторов, где изучалось действие трипторелина у 465 пациенток, страдающих аденомиозом и эндометриозом. Препарат вводился каждые 28 дней в дозе 3,75 мг на протяжении шести месяцев.

Результаты показали значительное улучшение клинической картины: снижение интенсивности маточных кровотечений, уменьшение выраженности дисменореи и тазовой боли ($p < 0,001$) наблюдались уже спустя шесть месяцев после завершения курса лечения [75, 93, 136]. Дополнительно, в течение девяти месяцев после терапии, у 116 пациенток наступила беременность, что подчёркивает не только эффективность аГнРГ в контроле симптомов заболевания, но и их влияние на восстановление репродуктивной функции.

Терапия препаратами аГнРГ очень эффективна, однако сопровождается рядом побочных эффектов – симптомами снижения уровня эстрогенов (приливы, сухость влагалища, головная боль, снижение либидо) и деминерализацией костной ткани. Кроме того, имеются данные о высокой вероятности рецидива аденомиоза после прекращения терапии [3]. По этой причине аГнРГ не могут рассматриваться в качестве препаратов выбора для долгосрочной терапии вследствие побочных вазомоторных эффектов и снижения минеральной плотности костной ткани, связанных с эстрогенным дефицитом [75, 91].

Терапия прогестинами

Прогестагены успешно применяют для терапии аденомиоза, поскольку они способствуют регрессу эндометриоидных очагов, уменьшают пролиферативные процессы эндометрия, подавляют неоангиогенез. Наиболее часто в клинической практике используют диеногест, левоноргестрел, дидрогестерон. В Российской Федерации зарегистрированы только 2 пероральных гестагена для лечения эндометриоза – диеногест и дидрогестерон. Результаты когортных исследований

продемонстрировали улучшение у женщин с аденомиозом таких симптомов, как снижение выраженности тазовой боли и кровотечений, уменьшение объема матки [19, 35, 56, 114]. Однако нужно отметить, что, несмотря на успешные результаты применения прогестинов по данным когортных исследований, в рамках рандомизированных исследований, посвященных изучению КЖ, отмечался высокий процент отмены прогестинов, а пациентки чаще, чем при других методах лечения, отмечали снижение либидо, аменорею или АМК [141, 150, 166].

Терапия левоноргестрел содержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС)

Механизм действия ЛНГ-ВМС обусловлен непосредственным влиянием на очаги аденомиоза через рецепторы эстрогена, способствуя уменьшению размеров очагов, улучшению сократительной способности матки, снижению кровопотери и проявления дисменореи за счёт снижения выработки простагландинов в эндометрии [26, 74, 82, 138, 161]. В систематическом обзоре и мета-анализе проспективных исследований, проведенном А. М. Abbas et al., были убедительно показаны высокая эффективность и безопасность применения ЛНГ-ВМС при медикаментозном лечении больных аденомиозом. Авторы также отметили уменьшение или полное исчезновение клинических симптомов заболевания, уменьшение объема матки и толщины эндометрия, улучшение лабораторных показателей – нормализацию уровня гемоглобина. Однако, по данным других авторов, уменьшение размеров матки при использовании ЛНГ-ВМС является клинически незначимым. Так, по данным А. Bragheto и соавт., установлено, что влияние ЛНГ-ВМС на очаги аденомиоза, регистрируемые с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) заключается в статистически значимом уменьшении толщины переходной зоны на 24 %, однако значительного уменьшения объема матки между исходным уровнем и через 6 месяцев не наблюдалось [75, 82, 161].

Следует отметить, что обилие разных лечебных подходов и схем лекарственной терапии больных аденомиозом лишний раз свидетельствует о значимости этой патологии в структуре гинекологической заболеваемости.

Терапия СМПР

Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (СМПР) обладают двойным механизмом действия, проявляя как агонистическую, так и антагонистическую активность в отношении прогестерона. В условиях отсутствия прогестерона они функционируют как слабые прогестины, а при его наличии в некоторых тканях демонстрируют антигестагенные свойства. Этот уникальный эффект делает СМПР многообещающим инструментом в лечении аденомиоза [122, 137].

Влияние СМПР на эндометрий заключается в ингибировании пролиферативных процессов, уменьшении воспалительных реакций, снижении интенсивности болевого синдрома и контроле маточных кровотечений. Благодаря этим свойствам, препараты эффективно справляются с основными симптомами аденомиоза, что позволяет рассматривать их в качестве патогенетически обоснованного подхода к терапии.

Ретроспективное контролируемое исследование, проведённое M. Gracia и соавторами, было посвящено изучению действия улипристала ацетата. Участники исследования, разделённые на две группы (пациентки с миомой матки и аденомиозом, а также пациентки только с миомой), проходили 12-недельный курс терапии. В основной группе отмечалось более выраженное снижение интенсивности кровотечений и болевого синдрома по сравнению с контрольной группой.

Результаты исследования также продемонстрировали высокий профиль безопасности улипристала ацетата. Участники не сообщали о серьёзных побочных эффектах, что подчёркивает возможность его применения для долгосрочного лечения пациентов с аденомиозом [122].

Кроме того, такие препараты, как азоприснил и телапристона ацетат, показали способность уменьшать болевые проявления, связанные как с эндометриозом, так и с аденомиозом [137]. Однако, для их широкого применения необходимы дальнейшие клинические исследования, направленные на подтверждение эффективности и уточнение их безопасности в долгосрочной

перспективе.

Терапия ингибиторами ароматазы

Аденомиозная ткань отличается наличием стероидных рецепторов, а также таких ферментов, как ароматаза и сульфатаза, что указывает на её активность в гормональном плане. У женщин с аденомиозом выявлены изменения метаболизма эстрогенов, которые выражаются в характерной экспрессии ароматазы и нарушении регуляции 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа. Эти особенности отличают ткани женщин с аденомиозом от здоровых тканей, что подтверждает значимость гормонального фактора в патогенезе заболевания [81].

Особое внимание учёных привлекают возможности ингибиторов ароматазы в лечении болевых симптомов, связанных с аденомиозом и эндометриозом. В 2011 году был опубликован систематический обзор, в который вошли результаты десяти клинических исследований. Эти испытания включали 251 пациентку, страдающую болевыми симптомами на фоне эндометриоза. Согласно полученным данным, применение ингибиторов ароматазы способствует значительному уменьшению интенсивности боли. Этот эффект делает препараты особенно ценными в рамках симптоматического лечения. При этом их использование позволяет улучшить качество жизни пациенток, что подчёркивает их роль в терапевтическом арсенале против гормонозависимых гинекологических заболеваний.

Таким образом, ингибиторы ароматазы оказывают выраженный положительный эффект, что делает их перспективными средствами для борьбы с болевым синдромом, вызванным аденомиозом и эндометриозом. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить их роль в комплексной терапии таких заболеваний [117]. Данные, опубликованные в 2019 году, дополнили знания об этой группе препаратов. Было установлено, что у пациенток с аденомиозом применение летрозола демонстрирует сопоставимую эффективность с агонистами ГнРГ (аГнРГ) в снижении дисменореи и диспареунии. Однако его действие оказалось менее выраженным в отношении хронической тазовой боли. Кроме того, выявлено, что ингибиторы ароматазы,

аГнРГ и внутриматочные системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) способствуют уменьшению объёма матки [93]. Исследования под руководством А. Badawy и соавторов подчеркивают значимость ингибиторов ароматазы в терапии аденомиоза. Эти препараты особенно полезны для пациенток, которые не могут или не хотят прибегать к хирургическому лечению. Они позволяют снизить интенсивность болевого синдрома, уменьшить объём кровопотери и справиться с симптомами аномальных маточных кровотечений (АМК) [138]. Ингибиторы ароматазы оказываются особенно ценными для женщин, стремящихся сохранить репродуктивную функцию. Их применение даёт возможность избежать радикальных методов лечения, сохраняя при этом качество жизни пациенток. Несмотря на положительные результаты, полученные в исследованиях, эффективность ингибиторов ароматазы требует дальнейшего изучения. Основное внимание должно быть уделено определению оптимальных режимов дозирования и продолжительности терапии. Долгосрочная безопасность применения ингибиторов ароматазы при лечении аденомиоза остаётся важным направлением для будущих исследований. Необходимы дополнительные клинические данные, чтобы окончательно оценить их роль в комплексной терапии этого заболевания.

Терапия антагонистами ГнРГ

Нарушение передачи сигналов половыми стероидами, особенно гиперэстрогения и прогестероновая резистентность, является ключевым механизмом развития аденомиоза. Эти патологические изменения требуют использования антиэстрогенных препаратов, направленных на устранение симптомов заболевания и стабилизацию гормонального фона. Антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) представляют особый интерес благодаря своей способности воздействовать на основные звенья патогенеза.

Согласно данным современных исследований, антагонисты ГнРГ демонстрируют высокую эффективность в уменьшении размеров патологических очагов и значительном облегчении клинических симптомов аденомиоза. Их применение не только способствует регрессу заболевания, но и значительно улучшает качество жизни пациенток, что делает их важным компонентом

в стратегии лечения аденомиоза [4, 71].

Обзор, подготовленный М. И. Ярмолинской и соавторами, подчёркивает преимущества пероральных форм антагонистов ГнРГ при лечении эндометриоза и миомы матки. Среди их достоинств выделяется отсутствие недостатков, присущих инъекционным препаратам, таких как дискомфорт при введении. Также пероральные формы обеспечивают быстрое и обратимое подавление секреции гонадотропинов без возникновения «вспышечной» фазы. Важной особенностью является возможность индивидуального титрования дозы для достижения оптимального терапевтического эффекта [73].

Borini A. и его коллеги предположили, что линзаголикс может обеспечить более высокую эффективность в лечении аденомиоза по сравнению с существующими подходами. Особую значимость это приобретает в рамках подготовки пациенток к применению вспомогательных репродуктивных технологий. Линзаголикс выделяется своей гибкостью, характерной для антагонистов ГнРГ, что делает его подходящим для включения в протоколы стимуляции яичников [42].

Препарат предлагает значительные преимущества в индивидуализации терапии. Возможность точного контроля степени подавления секреции гонадотропинов позволяет адаптировать лечение к потребностям каждой пациентки, минимизируя побочные эффекты и повышая эффективность терапии.

Одним из примеров успешного применения линзаголикса стал случай, описанный в работе O. Donnez и J. Donnez. Пациентка с тяжёлой формой аденомиоза прошла 12-недельный курс терапии, включавший ежедневный приём линзаголикса в дозировке 200 мг. В результате у неё сохранялась аменорея, что привело к выраженному уменьшению тазовой боли и снижению интенсивности кровотечений. Дополнительно, по данным МРТ, объём матки сократился с 875 см³ до 290 см³, а патологические поражения претерпели значительный регресс. Эти результаты свидетельствуют о высоком потенциале линзаголикса в лечении тяжёлых форм аденомиоза, особенно в случаях, когда требуется уменьшение размеров матки [62].

Таким образом, линзаголикс становится новым перспективным инструментом в терапии аденомиоза. Его эффективность в регрессе патологических очагов, снижение клинических проявлений и улучшение качества жизни подчёркивают необходимость дальнейших исследований для уточнения оптимальных схем лечения.

Блокаторы прогестероновых рецепторов

Мифепристон представляет собой синтетический стероидный препарат, обладающий выраженным антипрогестагенным эффектом. Его механизм действия основан на блокировке прогестерона на уровне рецепторов, при этом препарат лишён гестагенной активности. Исследования показывают, что мифепристон оказывает воздействие на эпителиальные и стромальные клетки эндометрия, подавляя секрецию интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α .

Дополнительно мифепристон снижает инфильтрацию и дегрануляцию тучных клеток как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии, а также уменьшает плотность нервных волокон за счёт ограничения миграционной способности нервных клеток. Эти механизмы позволяют препарату эффективно облегчать дисменорею у пациенток, страдающих аденомиозом [122, 137].

В исследовании X. Che и соавторов было установлено, что мифепристон оказывает комплексное воздействие на патологические процессы при аденомиозе, подавляя миграцию эпителиальных и стромальных клеток эндометрия за счёт снижения экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 и ограничивая инвазию клеток путём подавления эпителиально-мезенхимального перехода. Терапия мифепристоном приводила к значительному уменьшению объёма матки, снижению уровня маркера СА-125, ассоциированного с воспалительными процессами и прогрессированием заболевания, а также к увеличению концентрации гемоглобина в сыворотке крови, что свидетельствует о снижении кровопотери и уменьшении выраженности анемии. Эти результаты подтверждают потенциал мифепристона как эффективного средства для контроля клинических проявлений аденомиоза и улучшения состояния пациенток.

Таким образом, результаты исследований подтверждают, что мифепристон

обладает высоким потенциалом в качестве нового терапевтического средства для лечения аденомиоза [122].

Эпигенетическая терапия

Эпигенетические процессы играют ключевую роль в патогенезе эндометриоза. Эпигенетическая терапия направлена на снижение активности эстрогеновых рецепторов ER, на нормализацию баланса метаболитов эстрадиола, также эпигенетическая терапия блокирует гормон-зависимую пролиферацию и стимулирует апоптоз клеток с нарушенным метаболизмом.

Для эпигенетической терапии аденомиоза применяются препараты, воздействующие на молекулярные механизмы заболевания. Один из них – эпигаллокатехин-3-галлат, который восстанавливает активность генов-супрессоров опухолевого роста путём ингибирования ДНК-метилтрансферазы и гистондеацетилазы в клетках. Другой препарат – индол-3-карбинол, обладающий антиканцерогенным и антиэстрогенным эффектами. Его действие обусловлено способностью восстанавливать повреждённую ДНК, ингибировать активность стимуляторов клеточного цикла, влиять на ядерные транскрипционные факторы и вызывать апоптоз. Благодаря сочетанию антиэстрогенных и антипролиферативных свойств индол-3-карбинол используется для лечения различных эстрогензависимых заболеваний женской репродуктивной системы, включая аденомиоз [62, 73, 81].

Эффективность медикаментозной терапии аденомиоза, включая применение вышеуказанных препаратов, доказана на I и II стадиях заболевания, что проявляется уменьшением объёма поражённого органа и устранением симптомов дисменореи. Однако при тяжёлых стадиях эффективность значительно снижается. Гормональная терапия и другие методы лечения не излечивают аденомиоз полностью, а лишь временно облегчают или устраняют его симптомы. Среди недостатков медикаментозного лечения также выделяют низкую приверженность пациентов и высокий риск рецидива симптомов после прекращения терапии [35, 73, 114, 166].

Аденомиоз является заболеванием, которое существенно ухудшает качество жизни женщин, влияя на их менструальный цикл, способность к зачатию и

течение беременности. Кроме того, наличие заболевания связано с вероятным онкологическим риском, что требует выработки долгосрочных стратегий лечения. Терапевтические подходы должны подбираться индивидуально с учётом таких факторов, как возраст пациентки, выраженность симптомов, размеры матки, репродуктивные планы и финансовая доступность терапии. Особенно важна консервативная терапия для женщин, заинтересованных в восстановлении или сохранении фертильности, а также для тех, кто хочет улучшить общее состояние и повысить качество жизни. Однако, результаты нескольких клинических исследований, посвященных медикаментозному лечению аденомиоза, показали, что в настоящее время ни один препарат не предназначен непосредственно для лечения этого заболевания, к тому же отсутствуют конкретные рекомендации, которым необходимо следовать [19].

На сегодняшний день не существует препаратов, созданных специально для борьбы с этим заболеванием. Кроме того, отсутствуют единые клинические рекомендации, регулирующие выбор методов терапии. Гормональные препараты помогают эффективно справляться с болью и аномальными маточными кровотечениями, но их роль в восстановлении фертильности, особенно у женщин с бесплодием, остаётся спорной и требует доработки [16, 29, 54, 73].

Информация об эффективности лекарственной терапии аденомиоза в контексте фертильности в значительной степени ограничена. Большинство имеющихся данных базируются на ретроспективных исследованиях или небольших выборках пациентов, что затрудняет объективную оценку реальных возможностей таких подходов. Необходимы дальнейшие масштабные исследования, чтобы установить точное влияние медикаментозного лечения на способность к деторождению [12, 29, 54].

Новые научные открытия в изучении патогенеза аденомиоза позволяют надеяться на появление более эффективных препаратов. Среди наиболее перспективных решений рассматриваются селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, ингибиторы ароматазы, вальпроевая кислота и антитромбоцитарные препараты [69]. Однако их применение требует

подтверждения в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Разработка стандартизированного подхода к лечению станет важным шагом к повышению эффективности терапии и улучшению долгосрочного прогноза для женщин, страдающих этим заболеванием.

Поэтому дальнейшие исследования – ключ к разработке новых подходов, направленных на улучшение терапии аденомиоза и повышение её эффективности и безопасности.

1.5 Методы и принципы оперативного лечения аденомиоза

До недавнего времени гистерэктомия оставалась основным методом лечения тяжёлых форм диффузного аденомиоза [5, 16, 145]. Однако современная гинекологическая хирургия всё чаще выбирает малоинвазивные и органосохраняющие методики. Эти подходы позволяют не только устранить патологические изменения, но и минимизировать последствия хирургического вмешательства для пациенток и позволяет сохранить матку и возможность реализовать свою репродуктивную функцию.

Поражения при диффузном аденомиозе варьируются в зависимости от стадии заболевания: патологический процесс может затрагивать как незначительные, так и обширные участки миометрия. Одной из основных сложностей хирургического лечения является отсутствие чёткой границы между здоровыми и поражёнными тканями. Это вынуждает хирургов удалять не только патологические, но и прилегающие здоровые ткани, что снижает риск рецидива.

Органосохраняющие методики направлены на максимальное сохранение структуры миометрия при одновременном устранении патологических очагов.

Дальнейшее рассмотрение классификаций органосохраняющих методик позволяет систематизировать подходы к лечению аденомиоза, учитывая индивидуальные особенности пациента, распространённость патологического процесса и хирургические возможности [1, 59].

- 1) Полное удаление аденомиоидных разрастаний:

а) аденомиомэктомия: наиболее эффективна при узловом аденомиозе, а также в отдельных случаях диффузных форм с последующей реконструкцией стенки матки. Предполагает полное удаление макроскопически распознаваемых очагов, сохраняя при этом целостность маточной стенки [80];

б) цистэктомия: используется для лечения кистозного фокального аденомиоза с полным удалением кистозных образований [8, 51].

2) Частичная аденомиомэктомия. Относится к циторедуктивным методам хирургии и предусматривает частичное удаление поражённых участков. Подходит для лечения диффузных форм аденомиоза и направлена на уменьшение симптомов заболевания. По данным G. F. Grimbizis (2014), частичное иссечение аденомиозных очагов привело к уменьшению дисменореи у 81,8 % пациенток, снижению меноррагий у 50 % и наступлению беременности у 46,9 % случаев [5, 8, 34, 58].

3) Неинцизионные методы. При этих методах хирургическое удаление эндометриоидной ткани не выполняется, однако они могут быть применены для облегчения симптомов заболевания.

Методика лапароскопической аденомиомэктомии с метропластикой двухлоскутным методом

Китайские исследователи из Ханчжоу, провинция Чжэцзян, провели сравнительное исследование, посвящённое эффективности двух методов хирургического лечения диффузного аденомиоза с использованием лапароскопии. В исследовании приняли участие 94 пациентки, которые были разделены на две группы. В первой группе (группа А) 48 пациенткам была выполнена субтотальная гистерэктомия, тогда как во второй группе (группа Б) 46 пациенткам проведена аденомиомэктомия с последующей реконструкцией матки методом «двойного лоскута».

Послеоперационное лечение включало применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в течение шести месяцев у всех участниц исследования. Это позволило контролировать течение заболевания и

оценить отдалённые результаты вмешательства.

Критерии оценки эффективности включали динамику уровня сывороточного маркера СА-125, изменения размеров матки, снижение выраженности дисменореи и гиперменореи. Также учитывалась частота наступления беременности в обеих группах, что имело важное значение для женщин репродуктивного возраста [8, 30, 41, 48].

Результаты показали, что метод лапароскопической аденомиомэктомии с использованием «двойного лоскута» оказался более эффективным в улучшении клинических показателей. У пациенток из группы Б наблюдалось значительное снижение уровня СА-125 и уменьшение размеров матки. Кроме того, отмечено ослабление симптомов гиперменореи и дисменореи.

Авторы исследования пришли к выводу, что данный органосохраняющий метод хирургического лечения может стать предпочтительным выбором для пациенток репродуктивного возраста, стремящихся сохранить матку. Метод обеспечивает не только улучшение клинических симптомов, но и повышает вероятность наступления беременности [22].

Лапароскопическая аденомиомэктомия с применением метода «двойного лоскута» представляет собой перспективное направление в лечении диффузного аденомиоза, особенно у женщин с желанием сохранить репродуктивную функцию.

Клиновидная резекция матки

Клиновидная резекция стенки матки была впервые описана более 50 лет назад и остается одним из методов хирургического лечения аденомиоза. Суть процедуры заключается в удалении аденомиоматозной ткани клиновидным иссечением, включая серозно-мышечный слой матки, с последующим ушиванием её стенок. Однако данный метод имеет ограничения: аденомиозная ткань часто остаётся на одной или обеих сторонах разреза, что приводит к рецидивам таких симптомов, как дисменорея и меноррагия, снижая общую эффективность операции.

В 1991 году был предложен модифицированный подход, сочетающий

лапаротомный доступ и микрохирургические технологии. Этот метод позволил более точно удалять поражённые очаги, что улучшило исходы лечения. Из 37 проведённых операций зарегистрировано 6 успешных беременностей. В 1993 году итальянские хирурги представили результаты применения электрохирургических инструментов для частичного иссечения аденомиозных очагов. Из 18 женщин, планировавших беременность, 13 достигли её, причём у 9 роды завершились благополучно [8, 30].

Современные методики клиновидного иссечения включают сагиттальный разрез матки, иссечение аденомиозной ткани с сохранением 5 мм миометрия от серозного слоя и эндометрия, а также восстановление стенок многослойными швами. Для предотвращения спаек серозные края вворачиваются внутрь с использованием швов типа «бейсбольный» или по Лемберту. Исследования показали, что среди 103 пациенток, прооперированных по данной методике, у 21 из 70 желавших забеременеть наступила беременность, а у 16 из них роды завершились рождением живого ребёнка [53].

Лапароскопическая аденомиозэктомия с транзитной окклюзией маточных артерий, предложенная в 2017 году в Корее, продемонстрировала высокую эффективность в снижении кровопотерь. Средняя кровопотеря у 105 пациенток составила $(148,19 \pm 101,69)$ мл. Полная ремиссия дисменореи была достигнута у 93% пациенток, а меноррагии – у 77 % [8, 30].

Методика U-образного иссечения миометрия, разработанная и внедрённая Xie Jun-Min и Zhu Kun-Peng в 2012 году, нашла применение у 198 пациенток с диагностированной диффузно-узловой формой аденомиоза. В ходе наблюдения после хирургического вмешательства у пациенток было выявлено существенное снижение выраженности дисменореи, что подтверждалось результатами шкалы ВАШ, а также наблюдалось уменьшение уровня СА-125 и сокращение размеров матки. Тем не менее, рецидив заболевания был зафиксирован у двух пациенток спустя 18 и 24 месяца после операции [8, 30].

В 2010 году Nishida с группой соавторов представили технику, включающую использование вазопрессина для уменьшения кровопотери во время

операции и электрохирургическое удаление поражённой ткани с сохранением 5 мм миометрия под серозной оболочкой. Клинические данные, собранные на основе наблюдений за 44 пациентками, подтвердили снижение дисменореи с начальных 9,4 до 0,8 баллов по шкале ВАШ, а также полную регрессию анемии, связанной с меноррагиями. Однако, несмотря на положительную динамику, обе беременности, зарегистрированные у пациенток после вмешательства, завершились самопроизвольными абортами [8, 30, 111].

В России исследования, проведённые в НЦАГиП имени В. И. Кулакова, включали 150 пациенток с подтверждённым диагнозом аденомиоза. Практически все хирургические операции (98 %) выполнялись лапароскопически, что свидетельствует о приоритете малоинвазивных подходов. При узловой форме заболевания проводилось удаление отдельных узлов, тогда как при диффузной форме осуществлялось максимально возможное иссечение поражённой ткани миометрия с последующей реконструкцией стенки матки с использованием двухрядного викрилового шва. У 58 пациенток потребовалась гистерэктомия, а для 92 выбраны органосохраняющие методы лечения. В рамках послеоперационного мониторинга, который охватил 76 пациенток (16 выбыли из исследования), проводилась оценка эффективности лечения через 3–6 месяцев. Клинические улучшения, включая снижение уровня дисменореи и уменьшение кровопотери, были зарегистрированы у 62 женщин (81,6 %). Эти результаты подтверждают значительный потенциал органосохраняющих операций в улучшении состояния пациенток с аденомиозом. В репродуктивных планах пациенток положительная динамика была отмечена у 34 женщин (44,7 %), которые забеременели в течение 12–15 месяцев после хирургического вмешательства. Естественное зачатие наблюдалось у 20 пациенток (58,8 %), тогда как 14 (41,2 %) прибегли к вспомогательным репродуктивным технологиям. Беременность завершилась родами у 28 женщин (82,3 %), из которых 2 пациентки (7,1 %) родили естественным путём. Плановое кесарево сечение потребовалось у 22 женщин (78,6 %), а экстренное кесарево сечение по акушерским показаниям – у 4 пациенток (14,3 %). Полученные данные свидетельствуют о том, что

органосохраняющие операции, выполненные в сочетании с индивидуально подобранной послеоперационной терапией, позволяют значительно снизить выраженность симптомов аденомиоза и восстановить репродуктивную функцию. Такой подход предоставляет женщинам возможность не только улучшить качество жизни, но и реализовать свои репродуктивные планы [5, 17, 59].

Анализ многолетнего опыта, проведённый Рухлядой Н. Н. и его командой, стал основой для разработки инновационного подхода к хирургическому лечению аденомиоза. В рамках 15-летней практики было выполнено 203 операции аденомиозэктомии, при которых использовалась оригинальная методика многослойного ушивания стенки матки. Суть этой техники заключается в создании многоуровневой защиты за счёт формирования двух лоскутов миометрия. Один из них сворачивается в «рулон» и фиксируется в основании образовавшейся полости, создавая надёжную опору. Второй лоскут используется для полного закрытия дефекта, перекрывая его как минимум в 4–5 слоёв. Такое многослойное ушивание обеспечивает усиленную прочность стенки матки и снижает риск её разрыва при возможной последующей беременности, что делает метод особенно ценным для женщин, планирующих сохранить фертильность. Этот подход значительно укрепляет стенку матки, снижая риск её разрыва при последующих беременностях, и обеспечивает восстановление анатомической и функциональной целостности органа у пациенток репродуктивного возраста. Результаты исследования показали, что через три месяца после операции 15 % пациенток полностью избавились от болевого синдрома, а у 74 % отмечалось его значительное снижение (оценка по ВАШ изменилась с $(8,2 \pm 2,4)$ до $(3,2 \pm 2,2)$ баллов). Однако у 11 % пациентов сохранялась прежняя интенсивность болевых ощущений. Из 82 женщин, планировавших беременность, у 39 (47 %) наступила беременность, а 26 (66,7 %) из них завершились родами живых детей. Большинство родов (96,2 %) проводились путём кесарева сечения, причём в трёх случаях выявлено плотное прикрепление плаценты, а в одном случае – её врастание в рубец матки. Эти данные подчёркивают необходимость тщательного мониторинга пациенток с аденомиозом во время беременности и родов.

Хирургический подход, предложенный Рухлядой Н. Н., показал высокую эффективность в устранении симптомов аденомиоза и восстановлении репродуктивной функции, однако требует дальнейших исследований для совершенствования техники и минимизации риска осложнений [53].

Метод аденомиомэктомии методом трех лоскутов, предложенный Х. Осада

Методика аденомиомэктомии Х. Осада, известная как «методика трех лоскутов», основывается на формировании стенки матки из серозно-мышечного лоскута. Этот подход демонстрирует высокую эффективность в органосохраняющем лечении аденомиоза. В исследовании, проведенном в 2017 году Хисао Осада и его коллегами, участвовали 113 пациенток, у 92 из которых (81,4 %) через шесть месяцев после операции наблюдалось восстановление кровотока в матке. Эти результаты свидетельствуют о значительном улучшении её функционального состояния.

Из числа прооперированных 62 пациентки выразили желание забеременеть, и у 46 (74,1 %) из них это удалось. В результате 32 женщины благополучно родили живых детей. Показания к проведению кесарева сечения определялись индивидуально, при этом случаев разрыва матки после операции не зафиксировано. Этот факт подчёркивает безопасность методики для женщин, планирующих беременность.

Долгосрочная эффективность подхода подтверждается данными 27-летнего наблюдения. В течение этого времени рецидив заболевания потребовал повторного хирургического вмешательства только у 4 пациенток (3,5 %). Эти данные демонстрируют стабильность результатов и надёжность метода в снижении симптомов аденомиоза.

Операция аденомиомэктомии по методике Х. Осада представляет собой перспективный подход к лечению аденомиоза, позволяя не только устранить патологические изменения, но и сохранить репродуктивную функцию. Её применение обеспечивает устойчивые клинические результаты и улучшение качества жизни пациенток [77, 92, 110, 151].

Хирургическая процедура в рамках метода Осада заключается

в радикальном удалении аденомиозной ткани, при этом оставляют не менее 1 см ткани над эндометрием и 1 см ткани ниже серозной оболочки. После удаления поражённых участков матка восстанавливается с использованием трёх слоёв миометрия, что обеспечивает реконструированную стенку матки достаточной толщины для поддержания её нормальной функциональности и предотвращения осложнений, таких как разрыв матки во время беременности.

Преимущества метода аденомиозэктомии Х. Осада делают его одним из наиболее перспективных подходов к лечению аденомиоза.

1) Тщательное удаление поражённых тканей: в отличие от клиновидной резекции, методика Х. Осада позволяет более радикально иссекать аденомиозные участки, что делает её чрезвычайно эффективной в устранении таких симптомов, как гипердисменорея.

2) Восстановление маточной стенки: метод обеспечивает формирование трёх слоёв миометрия, что создаёт маточную стенку достаточной толщины для поддержания нормальной беременности без риска её разрыва.

3) Отсутствие тяжёлых послеоперационных осложнений: методика демонстрирует высокую безопасность, включая минимизацию риска кровотечений и инфекций.

Несмотря на то, что аденомиоз является хроническим прогрессирующим заболеванием и рецидивы возможны, их частота крайне низка. За всё время наблюдений рецидивы были зафиксированы только у 3,5 % пациенток. Это делает методику, предложенную Х. Осада, предпочтительным выбором для женщин, которые стремятся сохранить репродуктивную функцию, избежать гистерэктомии и минимизировать симптомы аденомиоза [18, 51, 62, 63, 77, 92, 110, 151].

Методика трех лоскутов Х. Осада представляет собой значительный шаг вперёд в хирургическом лечении аденомиоза, сочетая, радикальный подход к удалению поражённых тканей с восстановлением анатомической и функциональной целостности матки. Такой подход открывает новые возможности для улучшения качества жизни пациенток и повышения их шансов на успешное материнство.

Неинцизионные методы лечения аденомиоза

Хирургические методы, не требующие рассечения тканей, для лечения аденомиоза можно условно разделить на четыре основные категории.

Первую категорию составляют подходы, которые комбинируют резекцию тканей и их частичное сохранение. Так, L. Kang и его коллеги предложили технику, при которой лапароскопическая резекция патологически изменённых тканей выполняется сразу после окклюзии маточных артерий. Такой методический подход объединяет хирургическое удаление поражённых участков и блокировку их кровоснабжения, что способствует снижению интенсивности симптомов заболевания и уменьшению объёма кровопотерь [61].

Ко второй категории относятся лапароскопические неинцизионные методы, включающие такие процедуры, как электрокоагуляция миометрия в сочетании с перевязкой маточных артерий или воздействие на яичниковые артерии методом электрокоагуляции [74, 107, 109]. Однако их эффективность вызывает вопросы. Например, результаты исследований C. Wang указывают на то, что удовлетворительными итоги лечения признали лишь 15 % пациенток, тогда как 45 % остались недовольны полученными результатами [87]. Это подчёркивает важность совершенствования этих методик и точного выбора показаний к их применению.

Гистероскопические подходы, представляющие третью категорию, включают абляцию эндометрия и трансцервикальную резекцию [87, 111]. Абляция эндометрия оказалась эффективной при лечении пациентов с чрезмерными и болезненными менструациями. Применение этого метода, при грамотной оценке индивидуальных характеристик пациентки, позволяет избежать гистерэктомии, сохранить матку и значительно улучшить качество жизни [30, 48].

Четвёртая категория включает инновационные методы, такие как абляция фокального аденомиоза высокочастотным ультразвуком, радиочастотная и СВЧ-абляция эндометрия, а также баллонная термоабляция для лечения диффузных форм аденомиоза [8, 30, 148]. Эти подходы временно уменьшают симптомы и применимы в основном для пациенток с I-II стадиями заболевания.

Органосохраняющее лечение диффузного аденомиоза осложняется особенностями болезни: инфильтративным ростом, тотальным поражением тканей матки и отсутствием чёткой границы между патологическими и здоровыми участками.

Современные технологии, такие как лапароскопия, гистерорезектоскопия, термо-, крио- и электроабляция, расширяют возможности лечения. Однако они наиболее эффективны при очаговых и кистозных формах заболевания. В последние годы разработаны уникальные хирургические методики, позволяющие восстановить анатомическую структуру матки, устранить тяжёлые клинические проявления и вернуть репродуктивную функцию пациенткам.

В то же время эффективность оперативного вмешательства зависит не только от качества и радикальности, но и от целенаправленной медикаментозной реабилитации в послеоперационном периоде и дальнейшей жизни. Этот аспект остается малоизученным. Так же малоизученным остается вопрос дальнейшего качества жизни пациенток, перенесших оперативное вмешательство.

Эти аспекты подчёркивают необходимость комплексного подхода к лечению аденомиоза, включающего современные технологии, персонализированное послеоперационное сопровождение и дальнейший мониторинг состояния пациенток.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Данная работа была выполнена на кафедре перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета (заведующий кафедрой профессор, д-р мед. наук В. Б. Цхай) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (КрасГМУ им. В. Ф. Войно-Ясенецкого) (ректор д-р мед. наук, профессор А. В. Протопопов).

Проведено ретро- и проспективное исследование, в которое было включено 92 пациентки, репродуктивного и позднего репродуктивного возраста: 62 пациентки с тяжелым диффузным аденомиозом, из них 46 – с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, планировавших/планирующих беременность, 16 пациенток, заинтересованных в сохранении матки, и 30 женщин без пролиферативных гинекологических заболеваний выступили в качестве контрольной группы сравнения.

Всем исследуемым пациенткам с установленным диагнозом «тяжелый диффузный аденомиоз» в период с 2012 по 2023 год было проведено органосохраняющее оперативное лечение в объеме: лапаротомия, аденомиомэктомия, метропластика трехлепестковым методом (tripl flap methoot) – в отделении гинекологии КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (КГБУЗ «КККЦОМД») (главный врач канд. мед. наук В. Н. Янин), а также в гинекологическом отделении Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России (генеральный директор А. А. Шутов). Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования проводились в КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро» (главный врач С. С. Бекузаров).

Пациентки, включенные в данное исследование, были жительницами г. Красноярска и Красноярского края. Критерием отбора для основной группы

исследования являлся установленный клинический диагноз «тяжелый диффузный аденомиоз» на основании клинико-анамнестических и инструментально-диагностических данных, для контрольной группы женщины – без пролиферативных гинекологических заболеваний.

В послеоперационном периоде все пациентки находились под наблюдением в консультативной поликлинике КГБУЗ «КККЦОМД».

Все участницы исследования предварительно подписали добровольное информированное согласие, предусматривающее проведение оперативного вмешательства, последующую медикаментозную терапию, дополнительные исследования и длительное наблюдение, что обеспечивало полноту научных данных и соответствие этическим стандартам.

Критерии включения:

- репродуктивный возраст (18–49 лет);
- пациентки с диагнозом тяжелый аденомиоз (диффузная или смешанная формы);
- наличие показаний для оперативного лечения (клинические симптомы, бесплодие, низкое качество жизни);
- заинтересованность в органосохраняющем лечении, а также в улучшении качества жизни;
- добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- пациентки, не желающие выполнять протокол исследования или процедуры;
- участие пациенток в других клинических исследованиях;
- пациентки, находящиеся в постменопаузе;
- пациентки, страдающие психическими и онкологическими заболеваниями;
- пациентки с тяжелой соматической патологией;
- непереносимость или гиперчувствительность к медикаментозным препаратам, применяемым для восстановительного послеоперационного лечения.

Дизайн исследования.

Всем пациенткам во время 1-го визита проводилась: клиническая беседа со сбором жалоб, анамнеза, осмотр в зеркалах, вагинальный осмотр, клинико-лабораторные и инструментальные обследования, оформление письменного информированного согласия на участие в исследовании, заполнение анкет опросников (ВАШ, ЕНР-30, SF-36, FSFI основная группа, SF-36, FSFI контрольная группа). В дальнейшем после обследования всем пациенткам из основной группы было выполнено оперативное лечение в объеме: лапаротомия, аденомиомэктомия, метропластика трехлепестковым методом (tripl flap methoot) по методике Х. Осада.

Полученный в ходе операции материал отправлялся на гистологическое и иммуногистохимическое исследования.

На следующем этапе во время второго визита (через 14 дней после операции) пациентам выдавались результаты гистологического и иммуногистохимического исследований и назначалась персонифицированная медикаментозная терапия, включающая в себя целенаправленную гормональную и эпигенетическую терапию в зависимости от репродуктивных планов.

Третий и четвертый визиты были в условиях консультативной поликлиники КГБУЗ «КККЦОМД» и включали в себя общий и гинекологический осмотры, клинико-лабораторные и инструментальные обследования (УЗИ), заполнение анкет опросников (ВАШ, ЕНР-30, SF-36, FSFI). На последнем визите проводилась оценка полученных результатов (Рисунок 4) [86, 87, 124].

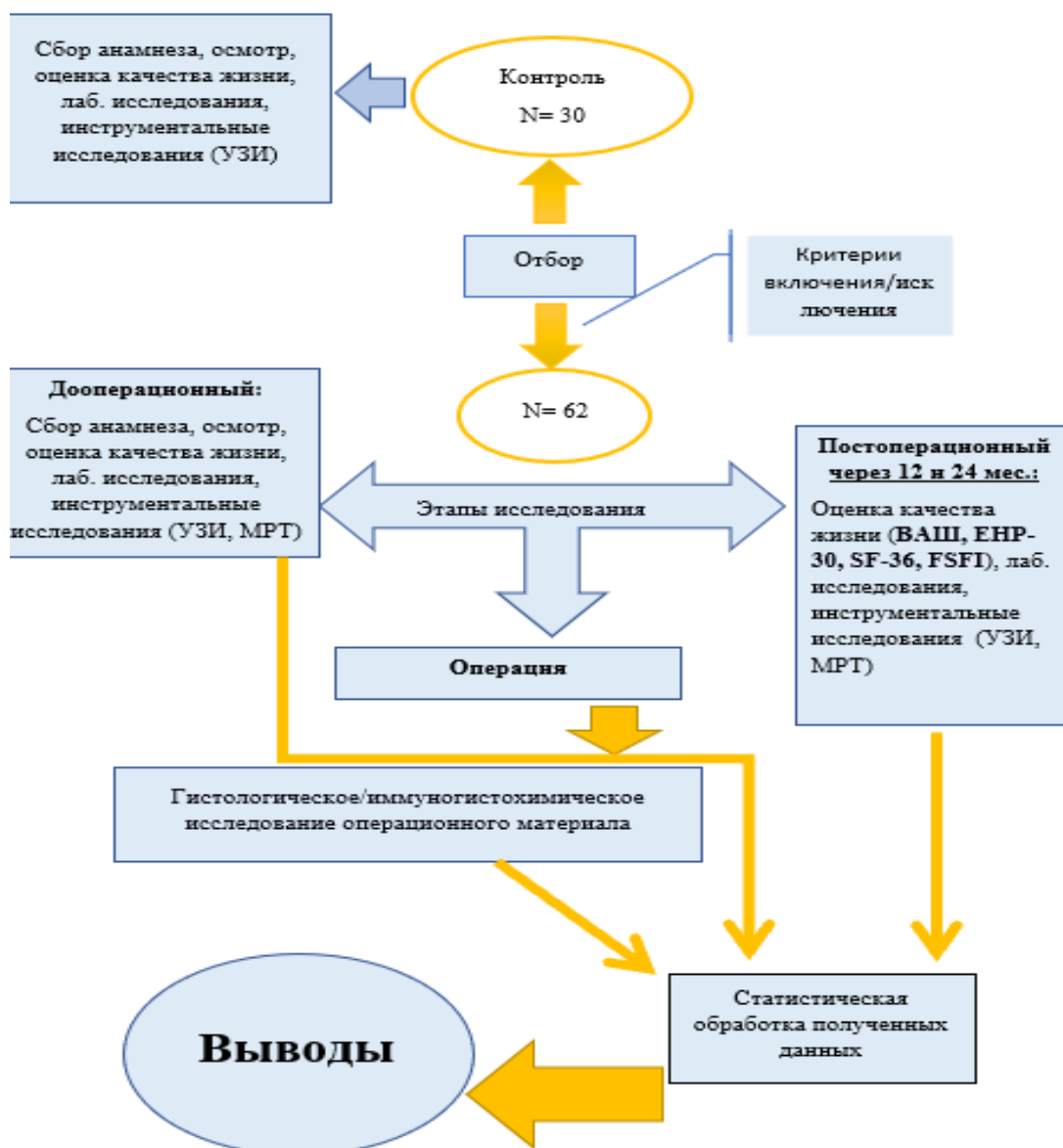


Рисунок 4 – Дизайн исследования

С учетом цели и задач исследования все пациентки условно были разделены на 2 группы:

- основная группа включала 62 пациенток с установленным диагнозом тяжелый диффузный аденомиоз;
- контрольная группа включала 30 женщин репродуктивного и позднего репродуктивного возраста без пролиферативных гинекологических заболеваний.

Все исследования проводились с одобрения межвузовского комитета

по этике КрасГМУ им. В. Ф. Войно-Ясенецкого от 08.11.2018 и на основе подписанного информированного добровольного согласия пациентов.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы

Пациентки основной и контрольной групп, включенные в исследование, проходили полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. В ходе данной научной работы была разработана анкета, призванная обеспечить более глубокую оценку состояния пациенток, а именно: возраст, жалобы, время их возникновения, продолжительность и вариабельность на фоне прогрессирования аденомиоза, длительность заболевания, акушерский и гинекологический анамнез, наличие отягощенной наследственности, наличие сопутствующей соматической патологии, перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза, брюшной полости, дальнейшие репродуктивные планы.

Параллельно регистрировались параметры роста, веса, а также рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) с использованием формулы Кетле. Диапазоны ИМТ варьировались от нормальной массы (18,5–25,0) до третьей степени ожирения (свыше 40).

Особое внимание уделялось менструальной функции, которая рассматривалась в контексте возраста наступления первой менструации, регулярности цикла, обильности и длительности кровопотери, а также степени болезненности. С целью объективизации объёма кровопотери применялась шкала PBAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart), одобренная Международной федерацией акушеров и гинекологов (FIGO).

В течение первых восьми дней цикла каждая пациентка самостоятельно вела подсчёт гигиенических средств, оценивая уровень пропитывания по балльной системе: 1 балл присваивался при минимальном количестве крови,

5 – при умеренном, 10 или 20 – при полном пропитывании тампона или прокладки. Если суммарный балл превышал 100, делался вывод о чрезмерной кровопотере (меноррагии), что позволило объективно судить о степени выраженности патологии и её влиянии на общее состояние (Рисунок 5).

ПРОКЛАДКИ	День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Подсчёт баллов	Баллы
С небольшими пятнами												1 балл за каждую прокладку	0
С умеренными пятнами												5 баллов за каждую прокладку	0
Полностью пропитана												20 баллов за каждую прокладку	0
Небольшой сгусток крови (размером с виноградину)												1 балл за каждый сгусток крови	0
Крупный сгусток крови (размером с клубнику)												5 баллов за каждый сгусток крови	0
Протекания												5 баллов за каждый день	0

ТАМПОНЫ	День	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Подсчёт баллов	Баллы
1/3 тампона пропитана												1 балл за каждый тампон	0
2/3 тампона пропитано												5 баллов за каждый тампон	0
Полностью пропитан												10 баллов за каждый тампон	0
Небольшой сгусток крови (размером с виноградину)												1 балл за каждый сгусток крови	0
Крупный сгусток крови (размером с клубнику)												5 баллов за каждый сгусток крови	0
Протекания												5 баллов за каждый день	0

Рисунок 5 – Шкала PBAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart)

Обследование пациенток начиналось с анализа используемых методов контрацепции. Выявлялись предпочтения в выборе следующих методов: барьерных, комбинированных оральных контрацептивов (КОК), внутриматочных контрацептивов (ВМК) и прерванного полового акта.

Перед сбором акушерско-гинекологического анамнеза особое внимание уделялось изучению сопутствующих гинекологических заболеваний: среди них встречались новообразования в матке (например, миома), хронические воспалительные процессы (оофориты, эндометриты, сальпингиты), пороки развития внутренних половых органов, а также заболевания шейки матки, молочных желёз и яичников. Дополнительно анализировались данные о случаях бесплодия (первичное, вторичное), числе беременности и аборт, частоте самопроизвольных выкидышей, перенесённых инфекциях, передающихся

половым путём (ИППП), и проведённых ранее операциях на органах малого таза. Это позволяло сформировать ясное представление о репродуктивном потенциале и общем состоянии здоровья пациенток.

Не менее значимым аспектом являлась оценка предрасположенности к эндометриозу и аденомиозу, которая могла выявляться при наличии соответствующих случаев у ближайших родственников.

Кроме того, гинекологический осмотр проводился по стандартному алгоритму, подразумевающему осмотр наружных и внутренних половых органов, бимануальное влагалищное исследование, применение зеркал и кольпоскопию. При вагинальном осмотре детально изучали с помощью пальпации форму, размеры и подвижность матки, её консистенцию и степень болезненности, а также состояние придатков, в зеркалах оценивали наличие патологических новообразований и характер выделений. Такой многоуровневый подход позволял получить наиболее полное представление о клиническом статусе каждой пациентки.

Этот систематизированный подход позволил собрать полные данные о здоровье пациенток, выявить ключевые факторы риска и уточнить особенности течения заболевания.

2.2.2 Инструментальные и лабораторные методы

Лабораторные методы обследования

Стандартные лабораторные методы обследования перед оперативным вмешательством включали в себя: развернутый анализ крови, общий анализ мочи, групповую принадлежность крови и Rh фактор, биохимический анализ крови, коагулограмму, тест на ВИЧ-инфекцию, реакцию Вассермана, HbsAg, HVC, исследование микроскопического отделяемого женских половых органов, цитологический мазок. Помимо стандартного лабораторного обследования, у всех пациенток проводилось определение показателей гормонов крови: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулстимулирующего гормона (ФСГ),

антимюллерова гормона (АМГ), эстрадиола (Таблицы 1 и 2).

Оценивался уровень онкомаркера СА-125 до операции и после оперативного лечения (Таблица 3).

Таблица 1 – Нормативы содержания гормонов в крови, разработанные в лаборатории КГБУЗ «КККЦОМД»

Показатель	Референсные значения		
	фолликулярная фаза цикла	лютеиновая фаза	овуляция
ЛГ (МЕ/л)	2,4–12,6	1,0–11,4	14,0–96,0
ФСГ (МЕ/л)	3,5–12,5	1,7–7,7	4,7–21,5
Эстрадиол (пмоль/л)	12,4–233,0	22,3–341,0	41,0–398,0

Таблица 2 – Нормативы содержания гормонов в крови, разработанные в лаборатории КГБУЗ «КККЦОМД»

Показатель	Референсные значения				
	18–26 лет	26–31 лет	31–36 лет	36–41 лет	41–46 лет
АМГ (нг/мл)	0,96–13,34	0,17–7,37	0,07–7,35	0,03–7,15	0,00–3,27

Таблица 3 – Нормативы содержания СА-125 в крови, разработанные в лаборатории КГБУЗ «КККЦОМД»

Показатель	Референсные значения
СА-125 (МЕ/мл)	до 35

Инструментальные методы обследования

Инструментальный осмотр включал проведение УЗИ и МРТ.

Пациенток обследовали ультразвуковым аппаратом Voluson E8. Исследование проводили с датчиками в режиме двухмерной визуализации. Для этого использовали трансабдоминальное сканирование с частотой 2–6 МГц и трансвагинальное исследование с частотой датчика 4–9 МГц. Ультразвуковое исследование проводилось до, сразу после операции, через 12, 24 месяца

от момента проведенного оперативного вмешательства и начала медикаментозной терапии. УЗИ-признаки аденомиоза устанавливались согласно критериям MUSA [1, 96].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась для уточнения диагноза в случаях, когда данные ультразвукового исследования были недостаточно убедительны, а также с целью детального изучения локализации и степени распространённости патологического процесса. Процедуру выполняли на магнитно-резонансном томографе Philips с напряженностью поля 1,5 и 3,0 тесла, без применения контрастного усиления. В процессе исследования обращали внимание на положение и размеры матки, состояние её контуров, наличие участков миометрия, изменённого вследствие аденомиоза, а также их расположение и толщину стенок.

Помимо этого, оценивался висцеральный и париетальный листок брюшины, а также определялось наличие и выраженность спаечного процесса в малом тазу. Подобная комплексная МРТ-диагностика позволяла получить максимальное количество информации о характере и распространении патологических изменений [94].

2.3 Оперативное лечение

После полного предоперационного обследования 62 пациенткам с тяжелым диффузным аденомиозом была проведена аденомиомэктомия лапаротомным доступом с последующим гистологическим исследованием операционного материала. Автор диссертационной работы принимал личное участие в проведении большинства этих операций.

Оперативное лечение пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом проводили по методике Хисао Осада, включающей в себя выполнение обширной аденомиомэктомии и последующую трехлоскутную метропластику («tripl flap»). Оперативный доступ – лапаротомия, разрезом по Пфанненштилю. После того, как осуществлялся доступ к матке, выполнялся временный гемостаз путём наложения

эластического турникета, для этих целей чаще всего используется резиновый катетер Фолея диаметром 6 мм. Предварительно острым путём под визуальным контролем проделывали небольшие отверстия в листках широкой маточной связки с обеих сторон для проведения через них жгута (использовали катетер Фолея). Затем жгут затягивали на уровне внутреннего зева шейки матки и завязывали на 5–6 узлов на стороне задней стенки матки. Таким образом, охватывая шейку матки, при завязывании в натяжении, этот жгут пережимает восходящие ветви маточных артерий, предотвращая возникновение обильного кровотечения во время операции на матке. Увеличенную вследствие распространённого диффузного аденомиоза матку рассекали пополам в сагиттальном направлении с помощью скальпеля через серозный и мышечный слои, начиная с области дна. Разрез производили строго по середине и в сагиттальной плоскости через всю толщу миометрия до тех пор, пока не будет достигнута полость матки. Далее полость матки вскрывалась на всем протяжении строго по средней линии. Таким образом становится видна вся степень выраженности аденомиоза, а также его сочетание с другими патологическими процессами в миометрии. Патологически изменённые ткани матки захватывали на зажимы Мартина либо гемостатические зажимы типа «Москит», либо, при массивных поражениях, на пулевые щипцы и высекали из окружающих тканей, оставляя при этом по 1 см слоя миометрия – сверху до серозного слоя и снизу до полости матки. Стенки полости матки восстанавливали и сшивали отдельными узловыми синтетическими швами Викрил. После ушивания полости матки дефект миометрия закрывали с помощью метода тройного перекрытия лоскутами тканей. Рану, возникшую на каждой стороне вследствие деления матки на две половины и иссечения патологических аденомиозных тканей, зашивали отдельными викриловыми швами. Лоскут с противоположной стороны стенки матки, состоящий также из серозного слоя и миометрия, переносили на восстановленную первую стенку матки таким образом, чтобы накрыть серозно-мышечную линию шва. После завершения реконструкции матки срезали и удаляли временный гемостатический турникет, предварительно размещённый

парацервикально на уровне восходящих ветвей маточных артерий (Рисунок 6). При помощи аргонплазменного коагулятора производилась обработка швов на матке. Производилось послойное ушивание тканей передней брюшной стенки. Иссеченный во время оперативного вмешательства материал взвешивался, затем отправлялся на гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

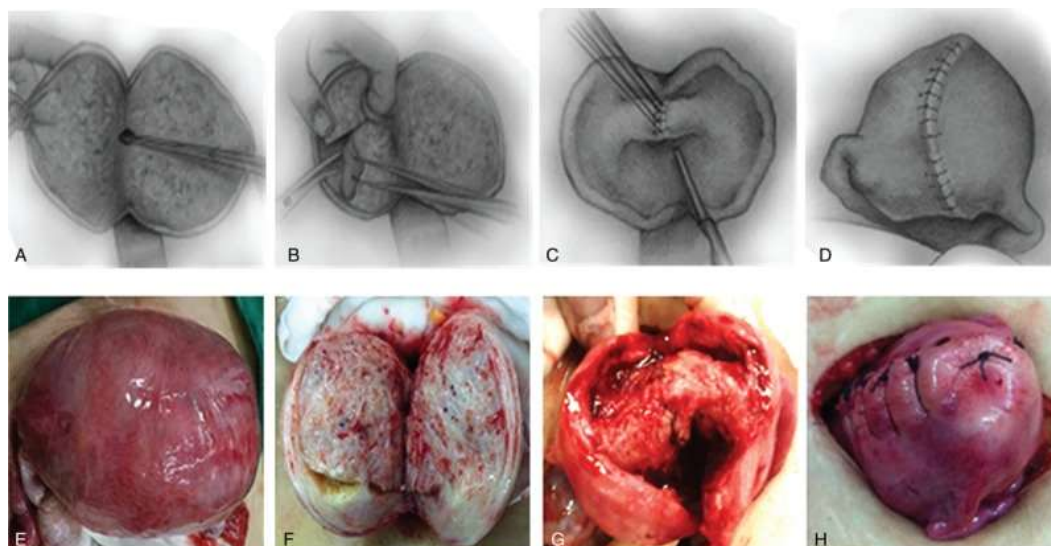


Рисунок 6 – Этапы операции

2.4 Патоморфологическое исследование операционного материала

В ходе работы нами были использованы гистологические и иммуногистохимические методы исследования.

Гистологические методы исследования

Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование проводилось в КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро» (главный врач С. С. Бекузаров).

Для гистологического анализа использовались участки тканей, удалённые в ходе аденомиомэктомии. Сразу после оперативного вмешательства материал фиксировали в 10 %-м растворе формалина, выдерживая его от 24 до 48 часов. Забор образцов осуществлялся как из центральных, так и из периферических

участков поражённой зоны. После фиксации пробы подвергали процедуре обезвоживания в спиртах с постепенно возрастающей концентрацией и последующей заливке в парафин.

На микротоме LEIC из полученных парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–7 мкм, которые затем помещались на предметные стекла. Для окраски использовали гематоксилин-эозин и окрашивание эозином согласно методике Ван-Газона, что позволяло выполнить детальный гистологический анализ. В рамках этого исследования особое внимание уделялось распространённости патологического процесса, морфофункциональным особенностям гетеротопических очагов (включая их пролиферативную активность) и выраженности сосудистого компонента. Кроме того, оценивали наличие нарушений кровообращения, дистрофии и некроза, отмечали признаки отёка и других сопутствующих изменений, а также выявляли очаги эндометриоза и степень их вовлечения в патологический процесс.

Данная методика позволила провести всесторонний анализ патологического материала и получить данные, необходимые для понимания характера и степени тяжести изменений в тканях, что имеет важное значение для уточнения диагноза и дальнейшего выбора тактики лечения.

Иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования

В контексте патоморфологической диагностики использовалась методика иммуногистохимического (ИГХ) анализа, реализуемая на полностью автоматизированных системах высокой пропускной способности, включая Ventana, Thermo и Dako. Такой подход обеспечивал строгий контроль качества на каждом этапе, сводя к минимуму вероятность технических погрешностей и человеческого фактора.

Для выполнения процедуры требовались различные специфические материалы: блокирующие и дезинфицирующие растворы, используемые при демаскировке антигенов, специальные промывочные буферы, карандаши для нанесения иммуногистохимических меток, а также предметные стекла с адгезивным покрытием, гарантирующим надёжную фиксацию срезов во время

анализа.

В рамках нашего исследования ИГХ-метод применялся для оценки пролиферативной активности тканей, удалённых в ходе аденомиомэктомии. Основное внимание уделялось изучению маркеров апоптоза и пролиферации, среди которых выделялись:

- Ki-67 – маркер пролиферативной активности. Оценивался в процентах, демонстрируя долю активно делящихся клеток в эндометриоидных гетеротопиях;
- BCL-2 (B-cell lymphoma-2) – внутриклеточный белковый фактор, ингибирующий апоптоз во многих клеточных системах.

Ki-67 является ключевым маркером клеточной пролиферации, показывающим степень активности деления клеток в патологической ткани. Высокий уровень экспрессии Ki-67 свидетельствует об усиленной пролиферативной активности, характерной для активно растущих тканей.

BCL-2, в свою очередь, указывает на наличие механизмов подавления апоптоза в клетках. Его экспрессия позволяет оценить устойчивость клеток к программируемой гибели, что может быть важно для понимания агрессивности патологического процесса.

Таким образом, результаты ИГХ исследования обеспечивали детальную оценку экспрессии маркеров Ki-67 и BCL-2, что позволило определить степень пролиферативной активности опухоли и её способность к подавлению апоптоза.

2.5 Оценка качества жизни

Для оценки эффективности лечения применялись опросники оценки качества жизни: ВАШ, SF-36, EHP-30, FSFI (индекс сексуальной функции женщин). Пациентки их заполняли до оперативного лечения, после оперативного лечения через 12 и 24 месяца [98, 94, 122].

Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ)

Для определения интенсивности болевого синдрома в до- и

послеоперационный периоды использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Суть метода заключалась в том, что пациентке предлагали отметить на прямом отрезке длиной 10 см уровень испытываемой боли, где левая граница (0 баллов) соответствовала отсутствию неприятных ощущений, а правая (10 баллов) – максимальному, нестерпимому болевому порогу. Такое графическое представление облегчало субъективную оценку и позволяло пациентке наглядно отразить динамику болевых проявлений после лечения (Рисунок 7) [86, 87, 124].



Рисунок 7 – Визуально-аналоговая шкала

Опросник SF-36

Для определения различных аспектов здоровья и самочувствия пациенток нередко используется универсальный опросник SF-36 Health Status Survey. Он включает в себя 36 вопросов, систематизированных в восемь основных шкал: степень физического функционирования, особенности ролевой деятельности, выраженность болевых ощущений, общее восприятие здоровья, жизненная активность (энергия), социальное взаимодействие, эмоциональный фон и психическое благополучие.

Каждая из упомянутых шкал оценивается в диапазоне от 0 до 100 баллов. Показатель в 100 баллов отражает полное отсутствие функциональных или физиологических ограничений, тогда как более низкие цифры указывают на те или иные затруднения, связанные с качеством жизни. Чем ближе результат к верхней границе, тем более благоприятным считается состояние пациента

по соответствующему критерию.

Перед вычислением итоговых значений проводилась перекодировка ответов, что позволяло преобразовать необработанные данные в баллы качества жизни. Затем, согласно методике, описанной в руководстве к опроснику SF-36, производилось суммирование перекодированных ответов для каждой шкалы. Такой подход обеспечивал точное и объективное измерение параметров качества жизни.

Расчет баллов КЖ по каждой из 8 «трансформированных» шкал проводился по формуле:

$$\text{Трансформированная шкала} = \frac{[X - Min]}{[Max - Min]} \times 100, \quad (1)$$

где X – суммарный счет шкалы;

Min – минимально-возможное значение шкалы;

Max – максимально-возможное значение шкалы.

Далее рассчитывались средние значения для каждой шкалы.

Подход опросника SF-36 подразумевает количественную оценку ряда ключевых показателей, отражающих разные стороны физического и психического здоровья. Всего рассматривается восемь основных доменов, каждый из которых позволяет судить о том, насколько пациент ограничен в своей повседневной активности, какими факторами обусловлены эти ограничения и как они влияют на общее самочувствие.

1) Уровень физической активности (Physical Functioning – PF). Определяет способность к выполнению привычных задач: от самообслуживания и ходьбы до подъёма по лестнице или перемещения тяжестей. Низкий балл по этой шкале свидетельствует о существенном снижении двигательной активности из-за состояния здоровья.

2) Ролевые обязанности, зависящие от физического состояния (Role-Physical Functioning – RP). Показывает, как состояние организма влияет

на рабочую сферу или выполнение домашних дел. Если результат оценивается как низкий, это означает серьёзные ограничения при осуществлении повседневной деятельности.

3) Степень болевых ощущений (Bodily Pain – BP). Характеризует интенсивность боли и её воздействие на способность выполнять привычные обязанности дома или на работе. Чем меньшую оценку набирает пациент по этой шкале, тем сильнее боль ограничивает его активность.

4) Общее восприятие здоровья (General Health – GH). Является оценкой пациентом собственного здоровья в настоящий момент и перспектив его улучшения. Пониженный результат свидетельствует о неблагоприятном субъективном восприятии своего состояния.

5) Объём жизненной энергии (Vitality – VT). Указывает на наличие или отсутствие усталости, снижение сил и общего тонуса. Низкие цифры здесь свидетельствуют об истощении ресурсов организма и недостатке энергии.

6) Социальная активность (Social Functioning – SF). Рассматривает, в какой мере психические или физические проблемы ограничивают возможности пациента в сфере общения и социальной жизни. Низкие значения указывают на выраженные сложности в коммуникациях или социальном взаимодействии.

7) Эмоциональные аспекты ролевого функционирования (Role-Emotional – RE). Оценивает, насколько эмоциональное состояние препятствует выполнению повседневных обязанностей, снижает качество работы или увеличивает затраты времени. Если показатель низкий, значит эмоциональные проблемы существенно ограничивают эффективность действий.

8) Психическое благополучие (Mental Health – MH). Выявляет уровень настроения, степень тревожности или депрессии, а также общую позитивную окраску эмоционального фона. Низкий результат указывает на существенные психологические трудности и негативные эмоциональные переживания.

Эти показатели в совокупности позволяют комплексно оценить физическое, эмоциональное и социальное благополучие пациента, а также выявить области, требующие внимания.

Шкалы группируются в два показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья».

1) Физический компонент здоровья (Physical health – PH). Составляющие шкалы:

- физическое функционирование;
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием;
- интенсивность боли;
- общее состояние здоровья.

2) Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH). Составляющие шкалы:

- психическое здоровье;
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием;
- социальное функционирование;
- жизненная активность.

Опросник ENP-30

Анкета ENP-30 предназначена для оценки качества жизни женщин с эндометриозом и состоит из двух частей: основного и модульного опросников.

1) Основной опросник включает 30 вопросов, связанных с такими аспектами, как боль, контроль над ситуацией, эмоциональное благополучие, социальная поддержка и самооценка.

2) Модульный опросник содержит 23 вопроса, направленных на изучение профессиональной и личной жизни, отношений с детьми, половой жизни, бесплодия, а также восприятия лечения и врачебной помощи.

Пациентки выбирают варианты ответов: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «всегда», которые оцениваются от 0 (полное благополучие) до 4 (максимальная неудовлетворённость) [8, 30].

Индекс сексуальной функции женщин (FSFI) оценивает сексуальное здоровье пациентки по 6 основным показателям, включая половое влечение,

чувствительность, увлажнение влагалища, оргазм, удовлетворённость и дискомфорт. В анкете 19 пунктов, результаты которых интерпретируются следующим образом:

- до 14,4 баллов – выраженная сексуальная дисфункция;
- 14,5–28,8 баллов – умеренные нарушения;
- свыше 28,9 баллов – состояние сексуального комфорта.

Обе анкеты предоставляют объективные данные для оценки состояния пациенток и помогают выявить ключевые аспекты, требующие внимания (Таблица 4).

Таблица 4 – Бальная шкала FSFI

Домен	Вопросы	Баллы	Фактор	Мин. балл	Макс. балл
Влечение	1, 2	1–5	0,6	1,2	6,0
Возбуждение	3, 4, 5, 6	0–5	0,3	0	6,0
Любрикация	7, 8, 9, 10	0–5	0,3	0	6,0
Оргазм	11, 12, 13	0–5	0,4	0	6,0
Удовлетворение	14, 15, 16	(0 или 1)-5	0,4	0,8	6,0
Боль	17, 18, 19	0-5	0,4	0	6,0
Полный диапазон шкалы баллов				2,0	36,0

2.6 Методы статистической обработки

В соответствии с рекомендациями для проведения медицинских и биологических исследований, все данные были обработаны с использованием программ StatSoft Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2013.

Для описания количественных показателей применялись разные подходы в зависимости от типа распределения. Если данные не подчинялись закону нормального распределения, они выражались через медиану и межквартильный интервал (Me (P25; P75)). В случае нормального распределения данные описывались средним значением и стандартным отклонением ($X \pm s$).

Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (n (%)).

Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро – Уилка. Если уровень значимости составлял $p > 0,05$, распределение признавалось нормальным (параметрическим). При уровне значимости $p < 0,05$ распределение считалось отличным от нормального (непараметрическим).

Для анализа количественных признаков в зависимых группах использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Сравнение качественных показателей между группами проводилось с использованием разных методов: критерия Хи-квадрат Пирсона (при ожидаемых частотах ≥ 10), критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (при ожидаемых частотах ≥ 5) и точного критерия Фишера, если условия для первых двух критериев не выполнялись.

Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Полученные данные визуализировались в виде таблиц, графиков и диаграмм для наглядности и удобства интерпретации. Такой подход позволил качественно представить результаты анализа и обеспечить их высокую информационную ценность.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинико-анамнестические данные пациенток

В ходе исследования был определен средний возраст пациенток основной группы (38 ± 5) лет и контрольной группы (36 ± 4) года.

Нами учитывались особенности фенотипа пациенток, и в зависимости от веса и роста рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). В среднем ИМТ при обследовании пациенток из основной группы составлял $26,3 \pm 2,25$, контрольной группы $26,7 \pm 1,8$; в 6,8 % случаев у пациенток, вошедших в наше исследование, отмечалось ожирение I степени (ИМТ составлял 30–35), доля пациенток с избыточной массой тела составила 17,36 % (ИМТ составлял 25–30), в 75,84 % случаев у пациенток ИМТ был в пределах нормы.

Основными жалобами перед оперативным лечением у подавляющего большинства пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом были жалобы на обильные, длительные и болезненные менструации. В 81 % случаев отмечались длительные менструации, более 8 дней. В 48 % случаев у обследованных были обильные менструации со сгустками по шкале РВАС [126] 130 (120; 150) баллов, что соответствовало кровопотере более 80 мл. В 76 % случаев у пациенток отмечались болезненные менструации по ВАШ 8 (7; 9) баллов, по поводу чего большинство из них регулярно принимали обезболивающие препараты. Анализ менструального анамнеза у пациенток из основной группы и группы контроля выявил, что статистически значимых различий в возрасте начала менструаций и длительности менструального цикла нет ($p > 0,05$). В группе контроля менструации были короткие, умеренные и безболезненные по сравнению с основной группой ($p < 0,05$).

Таблица 5 – Особенности менструального цикла у пациенток, включенных в исследование (n = 92)

Показатели	Основная группа (Me (P25; P75))	Контрольная группа (Me (P25; P75))	Достоверность различий
Менархе, лет	13,5 (13; 14)	12,8 (12,4; 13,2)	$p > 0,05^*$
Длительность менструального цикла, дни	27 (22,75; 30,0)	27,6 (24,5; 30,7)	$p > 0,05^*$
Длительность менструации, дни	10 (8; 12)	4,6 (4; 5,2)	$p < 0,05^*$
Характер менструаций, баллы РВАС	130 (110; 150)	16 (13; 19)	$p < 0,05^*$
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).			

При сборе гинекологического анамнеза было установлено, что у всех пациенток первые в жизни менструации начались своевременно. Медианный возраст менархе составил 13,5 (13,0; 14,0) лет – основная группа, 12,8 (12,4; 13,2) – контрольная группа, при этом менструальный цикл установился сразу (см. Таблицу 5).

Большая часть пациенток с аденомиозом не пользовались контрацепцией, так как планировали беременность. Только в 26 % случаев у обследуемых женщин в разные периоды жизни применяли различные виды контрацепции (Рисунок 8).

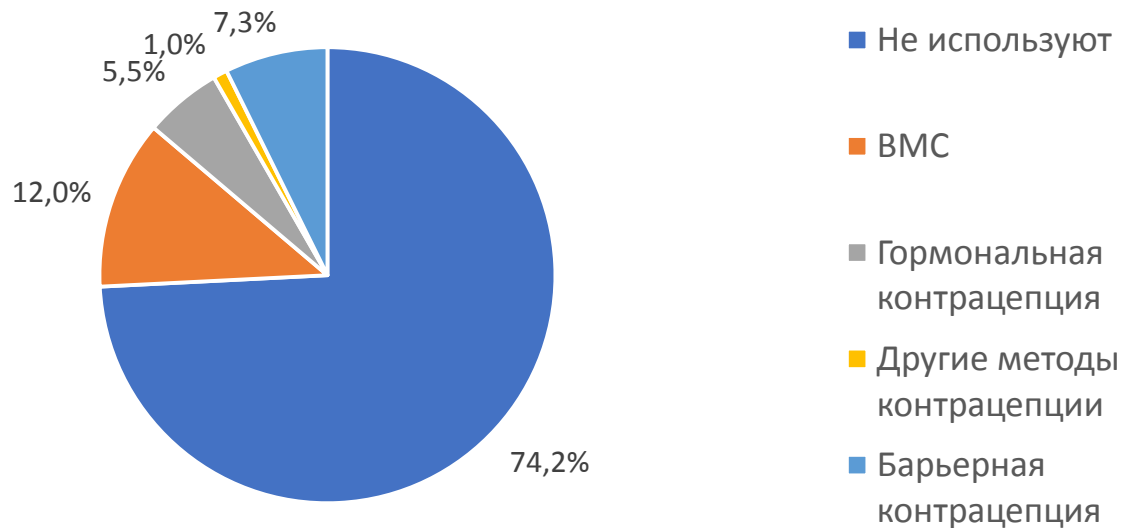


Рисунок 8 – Распределение методов контрацепции среди пациенток с аденомиозом (%)

При сборе гинекологического анамнеза было установлено, что половой дебют пациенток состоялся в возрасте от 17 лет до 21 года.

При сборе акушерского анамнеза основной группы было установлено, что у 19 пациенток (31 %) в анамнезе были роды из них у 6 пациентов роды через естественные родовые пути, у 13 пациенток – путем кесарева сечения. В контрольной группе у 22 (73 %) пациенток в анамнезе были роды, из них у 14 женщин через естественные родовые пути, у 8 – путем операции кесарева сечения.

У 18 пациенток с аденомиозом (29 %), вошедших в исследование, до момента оперативного лечения не было ни одной беременности в анамнезе, вследствие чего им был выставлен диагноз первичного бесплодия. У 28 обследованных отмечено вторичное бесплодие, при этом в большинстве случаев предыдущая беременность заканчивалась медицинским абортом в возрасте 19–23 лет, из них в 70 % случаев выполнялся хирургический аборт, в 15% случаев наблюдения выполнялся медикаментозный аборт и в 15 % вакуум аспирация.

16 пациенток (26 %) не планировали беременность и были в позднем

репродуктивном возрасте.

Таким образом, у 46 пациенток (74 %) с тяжелым диффузным аденомиозом отмечено бесплодие (первичное и вторичное). Все эти пациентки были крайне заинтересованы в сохранении матки, восстановлении репродуктивной функции и деторождении. 16 пациенток с диффузной формой тяжелого аденомиоза находились в периоде менопаузального перехода и не планировали беременность, при этом были заинтересованы в сохранении матки и категорически отказывались от гистерэктомии (Таблица 6).

В контрольной группе исследования у 30 пациенток был выявлен трубный фактор бесплодия. Из них у 22 пациенток маточные трубы были непроходимы, у 8 пациенток была ранее проведена хирургическая стерилизация.

Таблица 6 – Частота бесплодия у всех пациенток, n = 92

Бесплодие	Частота встречаемости в основной группе, n (%)	Частота встречаемости в контрольной группе, n (%)
Отсутствует	16 (25,8 %)	0 (0 %)
Бесплодие I	18 (29,0 %)	10 (33 %)
Бесплодие II	28 (45,2 %)	20 (67 %)

Анализ частоты сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток из основной группы, показал, что самым частым заболеванием, сочетавшимся с диффузным аденомиозом, являлась миома матки (в 49 % случаев), по сравнению с которым другие гинекологические заболевания отмечались достоверно реже ($p < 0,05$) (Рисунки 9 и 10).



Рисунок 9 – Сочетание аденомиоза и миомы матки

При изучении перенесенных ранее инфекционных заболеваний, передающихся половым путем (ИППП), в результате полученных нами данных нет оснований рассматривать ИППП как фактор высокого риска в развитии аденомиоза.

В контрольной группе было установлено, что самой частой сопутствующей гинекологической патологией были перенесенные ранее инфекционные заболевания, передающиеся половым путем (ИППП) (58 %), хронические сальпингиты (55 %).

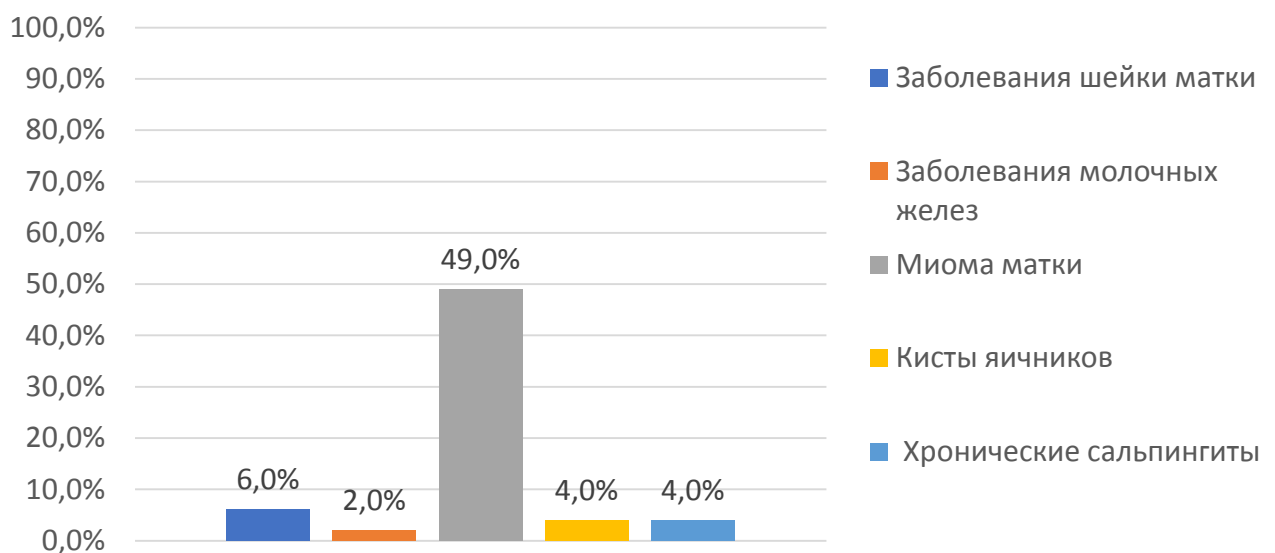


Рисунок 10 – Частота случаев гинекологических заболеваний у пациенток с диффузным аденомиозом (%)

При изучении анамнеза у пациенток с аденомиозом было выявлено, что среди сопутствующих соматических заболеваний самым распространенным являлась хроническая постгеморрагическая анемия, которая была ассоциирована с обильными маточными кровотечениями (Рисунок 11).

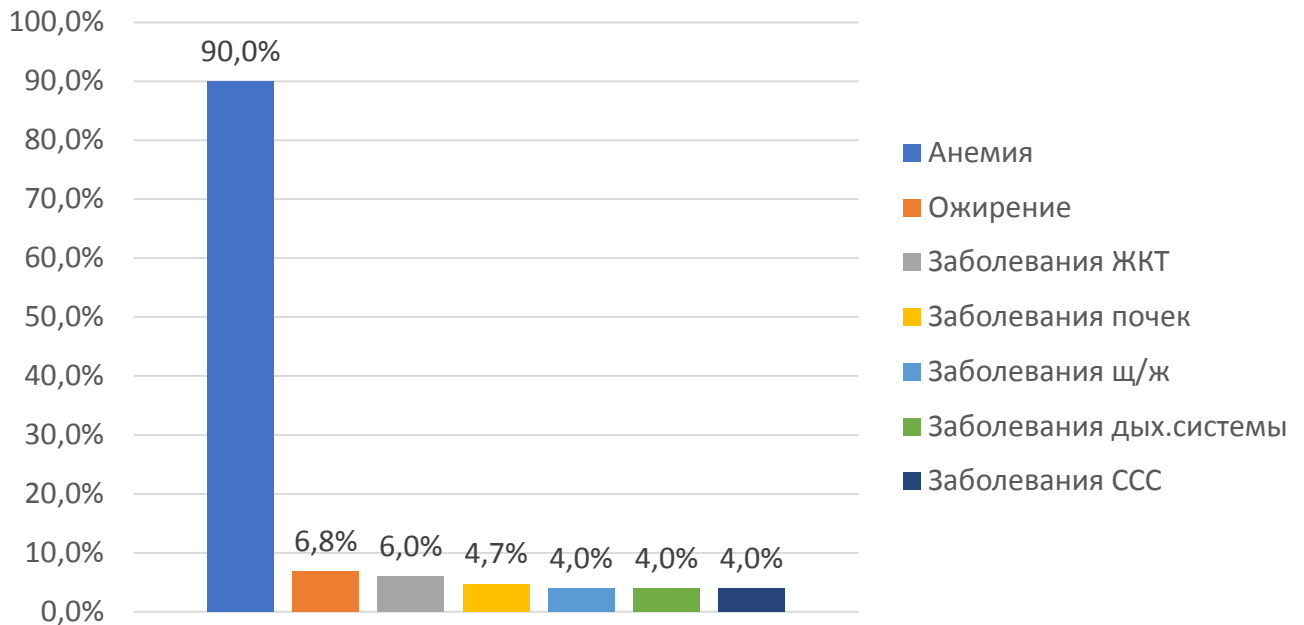


Рисунок 11 – Частота случаев экстрагенитальных заболеваний в основной группе обследуемых пациенток (%)

У большинства пациенток с аденомиозом (90 % случаев) до операции была выявлена постгеморрагическая железодефицитная анемия. Из них в 55 % случаев наблюдалась анемия II-III степени, несмотря на то, что все они длительное время принимали таблетированные формы препаратов железа. Этот факт свидетельствует о том, что менструации у обследуемых пациенток были обильные и длительные, что сопровождалось значительным снижением уровня гемоглобина (Таблица 7). У всех пациенток из контрольной группы уровень гемоглобина был в пределах нормы 129 (121; 137) г/л ($p < 0,05$).

Таблица 7 – Данные о частоте и степени тяжести анемии у пациенток с аденомиозом (n = 62)

Параметр	Уровень гемоглобина, г/л, Me (P25; P75)	Частота встречаемости, n (%)
Норма (более 120)	126 (122; 130)	6 (10 %)
Анемия I (120–90)	96 (92; 100)	22 (35 %)
Анемия II (90–70)	78 (74; 82)	28 (45 %)
Анемия III (менее 70)	64 (60; 68)	6 (10 %)

Длительность заболевания определялась нами с момента зафиксированного в медицинской документации диагноза «аденомиоз» до момента проведения оперативного вмешательства, несмотря на то, что клинические симптомы заболевания появились значительно раньше. В зависимости от даты установления диагноза все пациентки были условно разделены на 3 группы: с длительностью заболевания аденомиозом менее 3 лет, от 3 до 5 лет и более 5 лет. Большинству обследованных (87 % случаев) более 5 лет был выставлен диагноз аденомиоз (Таблица 8).

Таблица 8 – Длительность заболевания аденомиозом с момента установления диагноза до момента операции (n = 62)

Длительность заболевания	I до 3 лет, n (%)	II от 3 до 5 лет, n (%)	III больше 5 лет, n (%)
	1 (2 %)	7 (11 %)	54 (87 %)

Все обследуемые пациентки в течение длительного времени получали различную медикаментозную терапию. При опросе большинство из них отмечали, что терапия была неэффективна – в 73 % случаев, остальные опрошенные отметили малую эффективность медикаментозной терапии – в 27 % случаев.

Большинство пациенток (в 76 % случаев) с целью уменьшения болезненности менструаций в течение длительного времени принимали

нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и анальгетики, при этом они отмечали малую их эффективность в снижении интенсивности боли.

Гемостатическую терапию в виде транексамовой кислоты по 3 000 мг в сутки использовали в 78 % случаев, так как менструации были обильные и длительные, но такая терапия в большей части случаев была неэффективной, так как характер менструаций не менялся.

Комбинированные оральные контрацептивы использовали в 5 % случаев среди всех обследованных женщин, как с целью контрацепции, так и для уменьшения длительности, обильности и болезненности менструаций. Контрацептивный эффект был достигнут, но менструации оставались болезненными и обильными, то есть терапия симптомов аденомиоза была неэффективна.

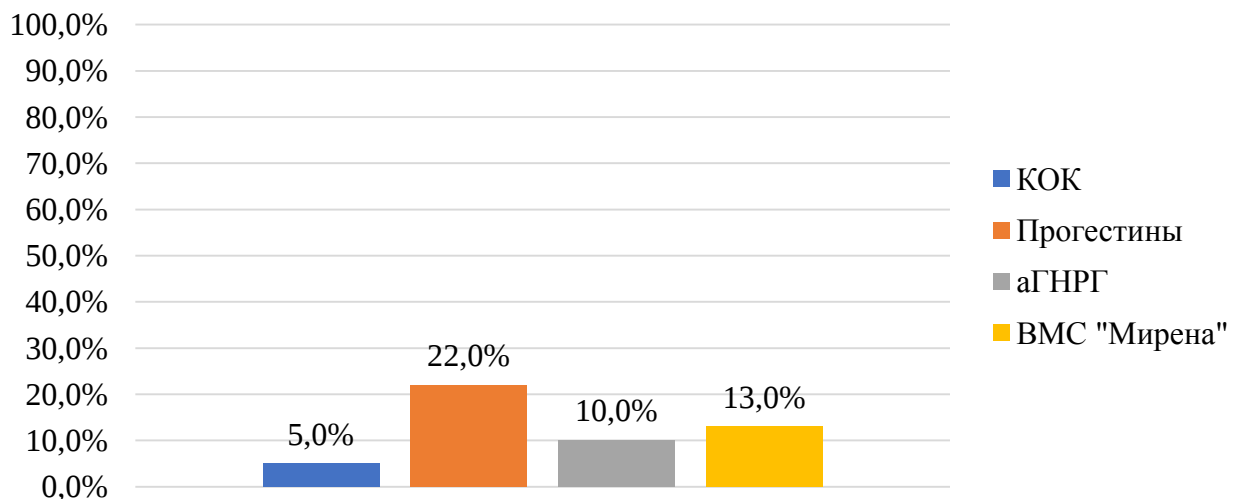


Рисунок 12 – Частота случаев использования различного гормонального лечения до операции (%)

С целью медикаментозного лечения аденомиоза часть пациенток (27 пациенток) ранее получали гормональную терапию в виде аГнРГ, прогестинов и ВМС «Мирена» (Таблица 9).

В большинстве случаев пациенткам, получавшим медикаментозное лечение, (13 пациенткам) назначали Диеногест в общепризнанной дозе 2 мг в

сутки – в непрерывном режиме. Как следовало из ответов пациенток с тяжелым аденомиозом, большая часть отметили неэффективность Диеногеста, так как не купировались симптомы заболевания, менструации были все такими же обильными, длительными и болезненными.

Шести пациенткам были назначены агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в дозировке 3,75 мг (Трипторелин/Бусерелин) с курсом от 3 до 6 инъекций. На период применения препараты эффективно устраняли симптомы заболевания, однако после их отмены симптомы возобновлялись. Длительное использование аГнРГ сопровождалось побочными эффектами, связанными с эстрогендефицитом, такими как приливы жара, сердцебиение, нарушения сна, повышенная тревожность, что существенно снижало качество жизни пациенток.

Учитывая, наличие у пациенток обильных, длительных менструаций 8 пациенткам была установлена внутриматочная левоноргестрел содержащая система «Мирена». Все эти пациентки отмечали наличие схваткообразных болей внизу живота, продолжающиеся обильные и длительные менструации. Аномальные маточные кровотечения сохранялись более 6 месяцев после установки ВМС, вследствие чего пациентки были вынуждены удалить ВМС (см. Рисунок 12).

Таблица 9 – Эффективность медикаментозного лечения аденомиоза (n = 27)

Группа препаратов	Количество пациенток, принимающих терапию (n/%)	Эффективно (n/%)	Малоэффективно (n/%)	Неэффективно (n/%)
аГнРГ	6/22	6/22	—	—
Прогестины:				
Диеногест	13/48	—	3/11	10/37
ВМС «Мирена»	8/30	—	—	8/30

При обследовании пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом у всех

наблюдалось повышение уровня неспецифического онкомаркера СА-125. Уровень СА-125 до операции в среднем составил 144 (96; 180) Ед/мл, что косвенно свидетельствовало об активном течении заболевания, в контрольной группе СА-125 был ниже на статистически значимом уровне ($p < 0,05$): 16 (9; 23).

Для изучения гормонального статуса пациенток были определены уровни ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиола. У всех обследованных пациенток уровень половых гормонов был в пределах референсных значений лаборатории (Таблица 10). Уровень ЛГ был выше на статистически значимом уровне в группе больных с аденомиозом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Уровень АМГ и ФСГ были ниже на статистически значимом уровне в основной группе ($p < 0,05$).

Таблица 10 – Уровень половых гормонов ($n = 92$)

Параметры	Уровень гормонов, контрольная группа Me (P25; P75)	Уровень гормонов до операции, основная группа Me (P25; P75)	Достоверность различий
ЛГ, мМЕ/мл	5,3 (5,0; 5,6)	7,1 (6,2; 8,3)	$p < 0,05^*$
ФСГ, мМЕ/мл	7,4 (7,0; 7,8)	4,9 (4,25; 5,9)	$p < 0,05^*$
АМГ, Нг/мл	2,6 (2,1; 3,1)	1,8 (1,4; 2,4)	$p < 0,05^*$
Эстрадиол (пмоль/л)	39 (30; 48)	36 (24; 48)	$p > 0,05^*$
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).			

Объём матки у всех пациенток с аденомиозом до операции по результатам УЗИ был значительно увеличен, как за счет всех трех размеров (длина, ширина, переднезадний размер), так и за счет утолщения передней и задней стенок матки. Объём матки был в диапазоне от 187 до 470 см³ (Рисунок 13), в контрольной группе объём матки был меньше на статистически значимом уровне $p < 0,05$, и составил 48 (38; 58). У большинства обследованных с аденомиозом матка имела шаровидную форму. Также у этих пациенток обнаруживались гиперэхогенные включения в толще стенок матки с диффузным хаотичным расположением по всему миометрию, чередование участков повышенной и пониженной эхогенности

по всему миометрию, изъеденность контура в проекции базального слоя, асимметрия толщины стенок матки более 5 мм и наличие эффекта вертикальных полос.

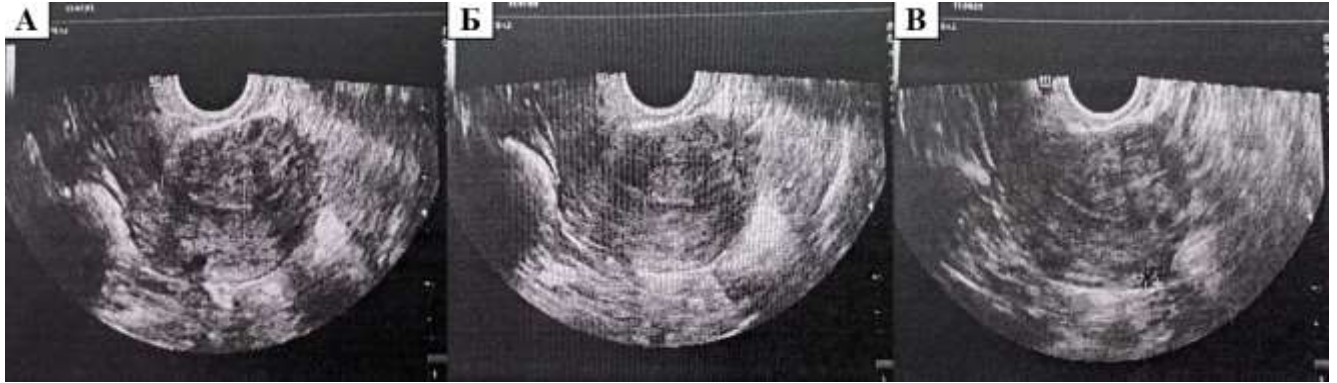


Рисунок 13 – Эхографическое изображение матки при диффузном аденомиозе:

А – измерение переходно-соединительной зоны; Б – изображение матки в поперечной плоскости, В – изображение матки в сагиттальной плоскости

При оценке МРТ снимков у всех обследованных пациенток с диффузным аденомиозом тяжелой степени наблюдалось увеличение всех трех размеров матки (длина, ширина, толщина), увеличение объема матки, увеличение матки за счет переднезаднего размера с разницей в толщине стенок более 5 мм. У всех обследованных по МР-снимкам по всей толще миометрия визуализировались мелкокистозные включения с повышенным МР-сигналом на T2-взвешенных изображениях, полости разного диаметра, заполненные неоднородным геморрагическим содержимым или признаками кальцификации сгустков крови. В большинстве случаев матка имела неровные, бугристые контуры за счет эндометриоидных гетеротопий на ее поверхности (очаги разной плотности МР-сигнала) – гипоинтенсивных неоднородных, совпадающих по плотности с эндометрием (Рисунок 14).

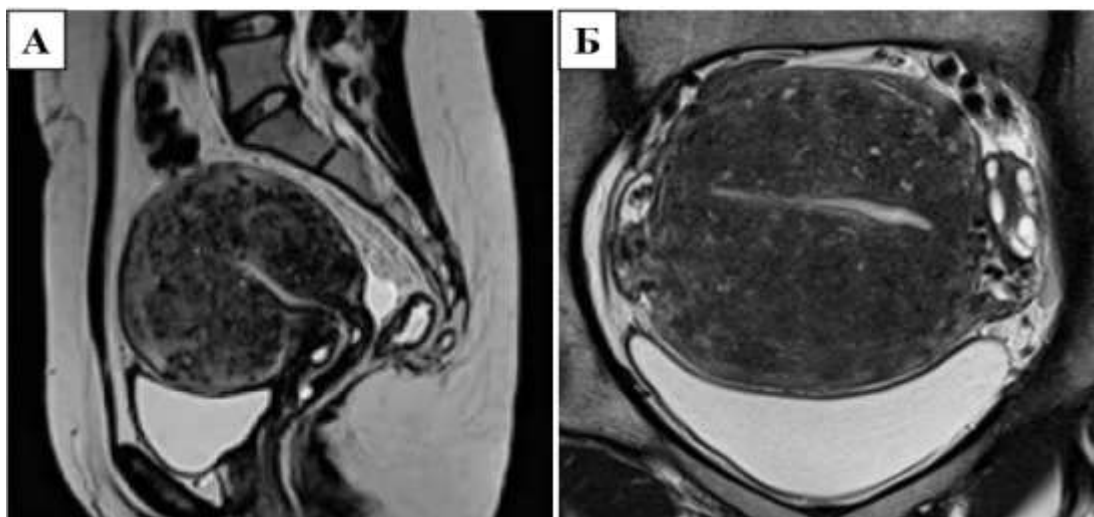


Рисунок 14 – МРТ снимок пациентки с диффузным аденомиозом III степени: ассиметричное утолщение стенок матки, понижение интенсивности сигнала миометрия с гиперинтенсивными включениями: А – продольный срез, Б – поперечный срез

3.2 Результаты оперативного лечения пациенток

Всем пациенткам с установленным диагнозом «тяжелый диффузный аденомиоз» было проведено хирургическое органосохраняющее вмешательство по методике Х. Осада (аденомиомэктомия с последующей метропластикой тремя серозно-мышечными лоскутами) (Таблица 11).

Таблица 11 – Характеристика интраоперационных показателей у пациенток с диффузным аденомиозом (n = 62)

Показатели	Значение, $X \pm s$
Средняя продолжительность операции (в мин.)	$156,8 \pm 52,2$
Средняя кровопотеря во время операции (в мл)	$512,0 \pm 219,4$
Средний вес удаленных патологических тканей (в гр.)	$486,4 \pm 254,1$

В ходе проведения операции было установлено, что в 24 % случаев у пациенток размеры матки соответствовали 10–12 неделям беременности, в 26 %

случаев – 13–14 неделям, в 35 % случаев – 15–18 неделям, и в 15 % случаев – до 22 недель.

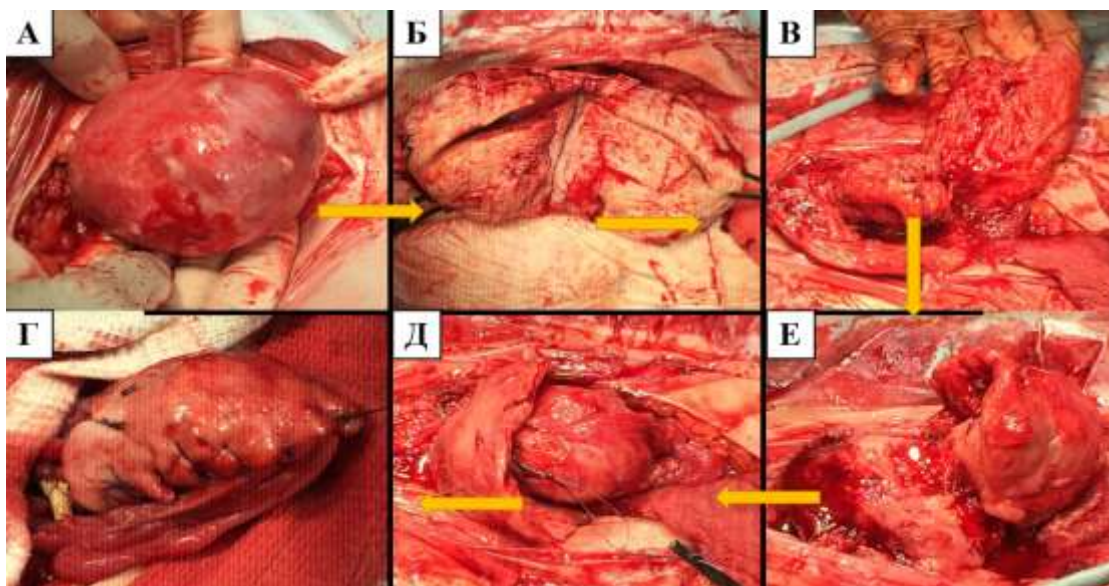


Рисунок 15 – Этапы операции аденомиомэктомии по методике Х. Осада (собственные снимки): А – вид матки у пациентки с диффузным аденомиозом; Б – этап разреза матки в сагиттальной плоскости с вскрытием полости матки; В – ушивание полости матки после резекции аденомиозной ткани; Г – закрытие дефекта миометрия первым мышечно-серозным лоскутом; Д – закрытие дефекта миометрия вторым мышечно-серозным лоскутом; Е – закрытие дефекта миометрия третьим мышечно-серозным лоскутом

3.3 Медикаментозная терапия пациенток с аденомиозом в послеоперационном периоде

В послеоперационном периоде все пациентки получали медикаментозную терапию, целью которой являлись – оптимизация репаративных процессов и формирование полноценного рубца, профилактика воспалительного и спаечного процессов, предупреждение прогрессирования аденомиоза.

Пациентки получали гормональную и эпигенетическую терапию от 12 месяцев и более. Терапия подбиралась индивидуально в зависимости

от репродуктивных планов женщин. Длительность терапии в течение 12 месяцев была обоснована необходимостью полноценного заживления обширной травмы миометрия и стенок полости матки, связанной с особенностями данной оперативной методики. К тому же течение репаративных процессов и формирование состоятельного рубца на матке имеет особо важное для женщин, планирующих беременность, значение, так как подобные операции являются фактором повышенного риска для разрыва матки во время беременности. Назначаемые гормональные средства принадлежали к группам препаратов, представленных в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях для лечения эндометриоза и аденомиоза (прогестины, агонисты гонадотропного релизинг-гормона).

В 74 % случаев у обследованных пациенток был установлен диагноз «бесплодие». В течение 12 месяцев они получали следующую медикаментозную терапию: аГнРГ (Трипторелин или Бусерилин) – 3,75 мг, внутримышечно, 6 инъекций в каждые 4 недели, начиная с первого дня менструаций, в течение 6 месяцев. Через 6 месяцев после операции и после последней инъекции аГнРГ назначали Диеногест 2 мг в сутки, длительностью 6 месяцев, в непрерывном режиме или Дидрогестерон по следующей схеме: перорально в дозе 30 мг в непрерывном режиме в течение 3 месяцев; затем в дозе 30 мг в сутки в пролонгированном режиме – с 5 по 25 день менструального цикла. Параллельно с гормональной терапией в течение 6 месяцев пациенткам назначалась эпигенетическая терапия с использованием Индол-3-карбинола (180 мг) в сочетании с Эпигаллокатехин-3-галлатом (90 мг) по следующей схеме: в течение первых 3 месяцев назначали по 2 капсулы 2 раза в день, последующие 3 месяца – по 1 капсуле 2 раза в день.

После 12 месяцев медикаментозной терапии пациенткам разрешали планировать беременность. В период планирования беременности они принимали Дидрогестерон в циклической режиме с 14 по 25 день менструального цикла 20 мг в сутки. Также они принимали препараты с целью предгравидарной подготовки: фолиевую кислоту – 400 мкг в сутки, калия йодид – 250 мкг в сутки,

витамин Д – 2 000 МЕ в сутки, Омега-3 ПНЖК. Если в течение 6 месяцев после проведения предгравидарной подготовки не наступала спонтанная беременность, пациенты направлялись на ВРТ.

16 пациенток позднего репродуктивного возраста (26 %) не планировали беременность, а были заинтересованы в сохранении матки. Все они также получали противорецидивную медикаментозную терапию: аГнРГ (Трипрелин или Бусерилин) в дозе 3,75 мг внутримышечно, 6 инъекций, в течение 6 месяцев. Далее им назначался Диеногест в дозе 2 мг в непрерывном режиме, длительно до 15 месяцев под наблюдением врача акушера-гинеколога. Параллельно с гормональной терапией пациентки получали в течение 6 месяцев эпигенетическую терапию, с использованием Индол-3-карбинола (180 мг) в сочетании с Эпигаллокатехин-3-галлатом (90 мг).

3.4 Сравнительный анализ исходных и послеоперационных клинико-лабораторных и инструментальных показателей у пациенток с диффузным аденомиозом

После оперативного лечения и комплексной медикаментозной терапии у большинства пациенток через 12 месяцев нормализовался менструальный цикл, и оставался нормальным через 24 месяца. Менструальный цикл сократился, продолжительность менструаций уменьшилась, менструации стали умеренными в 100 % случаев (Таблица 12). За длительный ретроспективный период наблюдения у 14 пациенток позднего репродуктивного возраста с тяжелым диффузным аденомиозом наступила менопауза.

Таблица 12 – Характеристика менструального цикла (n = 92)

Параметры	Контроль, Me (P25; P75)	До операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес., Me (P25; P75)	Достоверность различий
Длительность менструального цикла (дни)	27,6 (24,5; 30,7)	27 (23; 30)	30 (29; 30)	p1-2 > 0,05* p1-3 < 0,05* p2-3 < 0,05
Длительность менструации (дни)	4,6 (4; 5,2)	10 (8; 12)	5 (4; 6)	P1-2 < 0,05* P1-3 > 0,05* P2-3 < 0,05*
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).				

Исходя из поставленных задач исследования, мы оценивали выраженность болевого синдрома во время менструаций до и после операции и медикаментозного послеоперационного лечения. Болевой синдром оценивали с помощью ВАШ.

Исследование проводилось до операции и через 12, 24 месяца после операции и медикаментозного лечения. Интенсивность болевого синдрома во время менструаций у пациенток с аденомиозом до операции в среднем была на уровне 8 (7; 9) баллов и была значимо выше, чем через 12, 24 месяца после операции и медикаментозного лечения ($p < 0,05$) (Рисунок 16). У пациенток из контрольной группы менструации были безболезненные по ВАШ ($p < 0,05$).

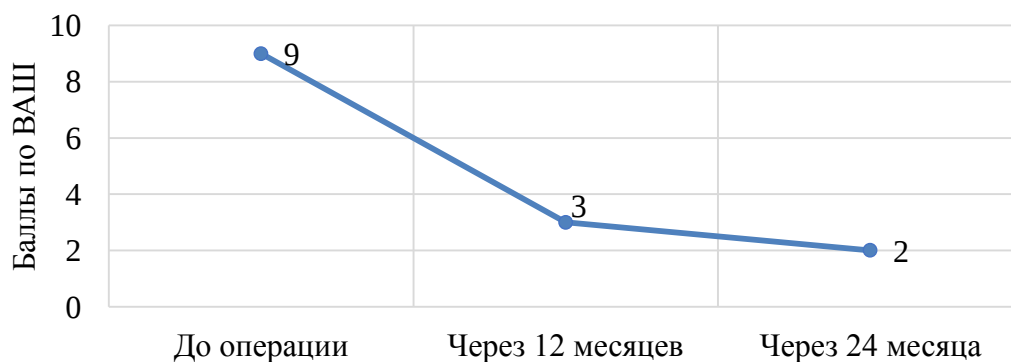


Рисунок 16 – Динамика дисменореи (по шкале ВАШ) у пациенток с диффузным аденомиозом до и после оперативного лечения

Через 12 месяцев после оперативного лечения у всех пациенток (в 100 % случаев) уровень гемоглобина был в пределах нормативных значений ($p < 0,05$) и сохранялся в этих пределах через 24 месяца. Таким образом, по значению уровня гемоглобина у обследованных пациенток можно сделать заключение, что через два года после органосохраняющей операции даже при отсутствии медикаментозной терапии в последние 12 месяцев у всех пациенток нормализовался менструальный цикл, не отмечались обильные, длительные менструальные кровотечения, являющиеся характерным симптомом аденомиоза и приводящие к развитию анемии (Таблица 13).

Таблица 13 – Уровень гемоглобина, г/л ($n = 92$)

Параметр	Контроль, Me (P25; P75)	До операции, Me (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Me (P25; P75)	Достоверность различий
Уровень гемоглобина	129 (121; 137)	80 (60; 100)	129 (126; 134)	127 (124; 132)	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} > 0,05^*$ $p_{1-4} > 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$ $p_{2-4} < 0,05^*$ $p_{3-4} > 0,05^*$
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).					

При оценке объёма матки по данным ультразвукового исследования до операции и через 12 месяцев после операции и медикаментозного лечения наблюдается статистически достоверное уменьшение объёма матки – в среднем почти в 5 раз ($p < 0,05$). Это можно объяснить не только удалением большого массива патологически измененных аденомиозом тканей матки, но и отсутствием дальнейшего прогрессирования патологического процесса на фоне проведенной после операции медикаментозной терапии (Таблица 14).

Таблица 14 – Объем матки, см³ (n = 92)

Параметр	Контроль, Me (P25; P75)	До операции, Me (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Me (P25; P75)	Достоверность различий
Объем матки (см ³)	48 (38; 58)	254 (189; 469)	59 (42; 78)	55 (37; 68)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p1-4 < 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 > 0,05*
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).					

Факт того, что через 24 месяца после аденомиомэктомии объем матки остается в пределах нормативных значений, является свидетельством длительной ремиссии и отсутствием рецидива аденомиоза (см. Таблицу 14).

Результаты гормонального исследования пациенток

Для изучения гормонального статуса пациенток, вошедших в исследование, были определены уровни гормонов ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиола. В большинстве случаев у обследованных пациенток уровень гормонов был в пределах допустимой нормы до и после оперативного лечения (Таблица 15).

Таблица 15 – Уровень гормонов (n = 92)

Параметр	Контроль, Me (P25; P75)	До операции, Me (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Me (P25; P75)	Достоверность различий
ФСГ (мЕд/мл)	7,4 (7,0; 7,8)	4,9 (4,25; 5,9)	8,1 (7,4; 8,8)	7,4 (6,4; 8,4)	p1-2 < 0,05* p1-3 > 0,05* p1-4 > 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 > 0,05*

Продолжение Таблицы 15

Параметр	Контроль, Ме (P25; P75)	До операции, Ме (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Ме (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Ме (P25; P75)	Достоверность различий
ЛГ (мЕд/мл)	5,3 (5,0; 5,6)	7,1 (6,2; 8,3)	5,7 (5,1; 6,3)	5,3 (5,1; 5,5)	p1-2 < 0,05* p1-3 > 0,05* p1-4 > 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 > 0,05*
АМГ (мЕд/мл)	2,6 (2,1; 3,1)	1,8 (1,4; 2,4)	1,7 (3,4; 4,0)	1,6 (2,3; 2,9)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p1-4 < 0,05* p2-3 > 0,05* p2-4 > 0,05* p3-4 > 0,05*
Эстрадиол (пмоль/л)	39 (30; 48)	36 (24; 48)	34 (24; 44)	35 (25; 45)	p1-2 > 0,05* p1-3 > 0,05* p1-4 > 0,05* p2-3 > 0,05* p2-4 > 0,05* p3-4 > 0,05*
Примечание: * – статистически значимых различий между зависимыми параметрами не обнаружено (критерий Вилкоксона).					

Показатели уровня гормонов, которые находились в пределах нормативных значений, позволили нам исключить эндокринную форму бесплодия и, в определенной степени, констатировать наличие аденомиоз-ассоциированного бесплодия. Результаты гормонального исследования также позволили нам исключить отрицательное влияние оперативного лечения на функцию яичников.

Таблица 16 – Уровень СА-125, Ед/мл (n = 92)

Параметр	Контроль, Me (P25; P75)	До операции, Me (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Me (P25; P75)	Достоверность различий
СА-125	16 (9; 23).	144 (96; 180)	18 (12; 24)	7,5 (6,0; 9,0)	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} > 0,05^*$ $p_{1-4} > 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$ $p_{2-4} < 0,05^*$ $p_{3-4} > 0,05^*$
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).					

В нашем исследовании при определении неспецифического онкомаркера СА-125 наблюдались высокие его значения до оперативного лечения и достоверно значимое уменьшения его уровня у пациенток с диффузным аденомиозом через 12 и 24 месяца после оперативного лечения ($p < 0,05$). Мы предполагаем, что это связано с массивным удалением патологической аденомиозной ткани и послеоперационным медикаментозным лечением, а также является свидетельством низкой активности аденомиоза, длительной ремиссии и отсутствием рецидива заболевания. У пациенток до оперативного лечения среднее содержание в сыворотке крови СА-125 в 88,8 % случаев было значительно выше нормативных значений, что являлось свидетельством активности аденомиоза. Следует отметить, что через 12–24 месяца после оперативного и медикаментозного лечения уровень СА-125 у всех пациенток достоверно снизился и в среднем составлял 17–18 Ед/мл, что являлось косвенным подтверждением отсутствия пролиферативной активности аденомиоза (см. Таблицу 16).

Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования

Всем 62 пациенткам было проведено морфологическое исследование макропрепаратов, удаленных в процессе аденомиомэктомии тканей матки. При

макроскопическом исследовании удаленная ткань аденомиоза состояла из плотных, сероватых, неоформленных фрагментов с мелкими коричневыми массами на поверхности, на разрезе серых волокнистых с множественными мелкими красными участками. Вес удаленного материала был в среднем $(486,4 \pm 254,1)$ грамма (Рисунок 17).

По результатам гистологического исследования у всех пациенток был подтвержден клинический диагноз диффузной формы аденомиоза.

В процессе гистологического исследования операционного материала определялись фрагменты ткани гипертрофированного уплотненного миометрия, с небольшими массами крови на поверхности, с разнокалиберными кровеносными сосудами и многочисленными распространенными участками стромально-железистого аденомиоза, с очаговыми кровоизлияниями и очаговыми скоплениями гемосидерофагов (Рисунок 18).



Рисунок 17 – Макроскопическая картина удаленных тканей аденомиоза

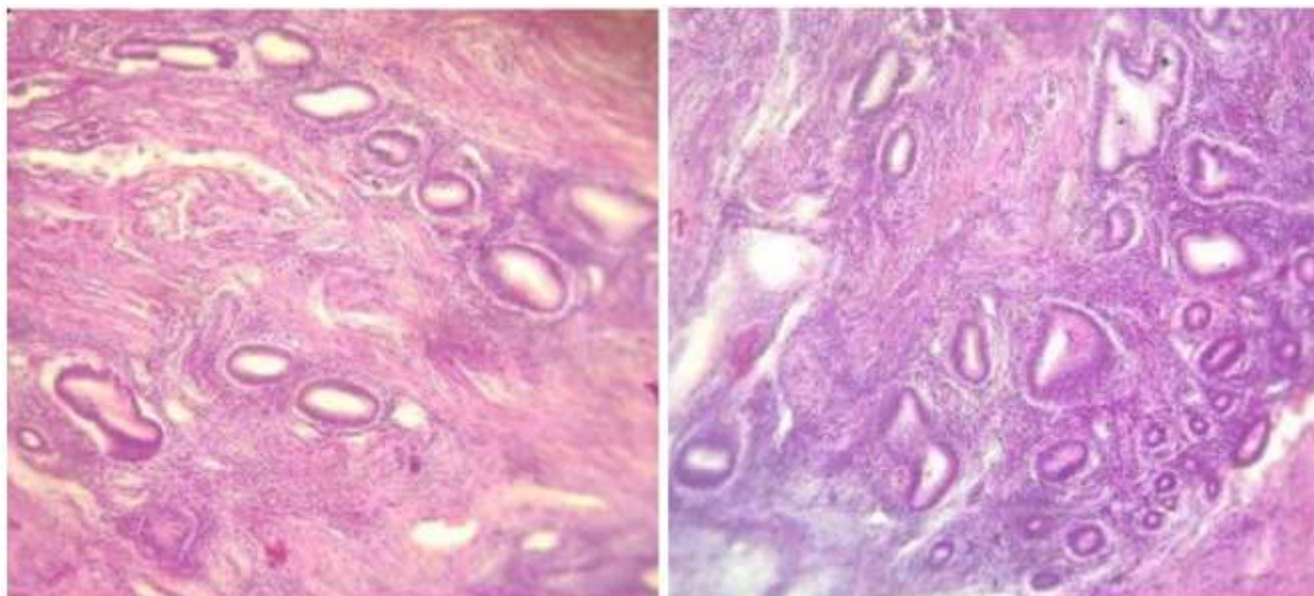


Рисунок 18 – Аденомиоз матки, железы эндометрия с окружающей их стромой в миометрии 10 × 10. Окраска гематоксилин и эозин

Наряду со стандартным гистологическим исследованием послеоперационного материала дополнительно мы проводили иммуногистохимическое исследование, в ходе которого определялся уровень экспрессии маркеров пролиферации (Ki-67) и апоптоза (BCL-2) (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты ИГХ исследования

Маркер	BCL-2, n (%)	Ki-67, n (%)
Не экспрессирован	10 (16,1 %)	26 (41,9 %)
Экспрессирован	52 (83,9 %)	36 (58,1 %)

Маркер Ki-67 экспрессируется в ядрах пролиферирующих клеток удаленной ткани аденомиоза. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в 58,1 % случаев среди обследованных пациентов был экспрессирован. Следует отметить, что повышение выработки Ki-67 достоверно чаще выявляют при аденомиозе, что служит своеобразным индикатором патологического процесса.

В 83,9 % случаев среди обследованных пациенток было выявлено повышение экспрессии Bcl-2, что свидетельствовало об устойчивости клеток к апоптозу.

Запрограммированная гибель клеток в развитии аденомиоза играет важную роль. Нарушение процессов апоптоза из-за изменений в функционировании различных маркеров приводит к выживанию клеток эндометрия в миометрии, гиперплазии миометрия и развитию различных форм аденомиоза [33]. Полученные в результате нашего исследования данные подтверждают имеющиеся в литературе сведения о повышении уровня маркера пролиферации маркер Ki-67 и маркера BCL-2 у пациенток с аденомиозом.

3.5 Анализ оценки качества жизни у пациенток с аденомиозом до и после оперативного лечения

Оценка качества жизни по шкале ВАШ проводилась до и после оперативного лечения (через 12 и 24 месяца) у пациенток с тяжелыми формами диффузного аденомиоза. У пациенток из контрольной группы менструации были безболезненные по ВАШ ($p < 0,05$).

До момента оперативного лечения все пациентки из основной группы исследования жаловались на боль во время менструаций, которая сохранялась и после менструаций, на боли при половой жизни. По шкале ВАШ она оценивалась, как «очень сильная боль» (в среднем 8 (7; 9) баллов из 10). После оперативного лечения и медикаментозной реабилитации все пациентки отметили улучшение состояния, связанное с уменьшением боли уже через 12 месяцев после операции ($p < 0,05$), через 24 месяца после операции оценка боли по ВАШ была в среднем 3 (2; 4) балла из 10 и расценивалась как «слабая боль» ($p < 0,05$).

Оценка качества жизни по опроснику «SF-36 Health Status Survey»

Нами также проводилась оценка качества жизни до и после оперативного лечения (через 12 и 24 месяца) пациенток с тяжелыми формами диффузного аденомиоза при помощи неспецифического опросника «SF-36 Health Status

Survey». Анкетирование прошли все пациентки, вошедшие в исследование.

В контрольной группе исследования при оценке качества жизни по опроснику «SF-36 Health Status Survey» медиана баллов общего физического и душевного благополучия была выше на статистически значимом уровне 90 (88; 92) и 92 (88; 96) ($p < 0,05$), чем у пациенток основной группы до операции и составило 61 (59; 63) и 25 (23; 27) соответственно.

По результатам дооперационного анкетирования пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом отмечено максимальное ухудшение качества жизни из-за дисменореи и периодической тянущей боли внизу живота (6 (4; 8) у всех обследованных пациенток, в 78 % случаев среди опрошенных наблюдалось ограничение жизненной активности при выполнении ежедневных дел, включая работу по дому и вне дома (10 (7; 13) во время менструаций, также большая часть пациенток (89 % случаев) оценивали свое общее состояние здоровья на очень низком уровне (12 (9; 15). Оценивая психический компонент до операции, было установлено, что отмеченные показатели у более половины (59 % случаев) среди опрошенных пациенток свидетельствовали о наличии депрессивных, тревожных переживаний (25 (23; 27), слабости, быстрой утомляемости (14 (10; 18).

После проведенной операции и медикаментозной терапии у всех пациенток, вошедших в исследование, наблюдалось значительное уменьшение боли – (72 (70; 74) и (76 (72; 80) через 12 и 24 месяца по сравнению с состоянием перед операцией, а в 40 % случаев среди обследованных полное ее отсутствие ($p < 0,05$). После оперативного лечения и медикаментозной реабилитации, все пациентки активно занимались ежедневными делами по дому, ходили на работу (88 (86; 90), (90 (88; 92). Все обследованные пациентки после проведенного лечения считали себя здоровыми (78 (76; 80), (80 (79; 81) ($p < 0,05$). Все пациентки после оперативного лечения отмечали полное ощущение в себе сил и энергии уже через год после операции ($p < 0,05$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Оценка качества жизни у пациенток по опроснику «SF-36 Health Status Survey» до и после операции, n = 92

Параметр	Контроль, Me (P25; P75)	До операции, Me (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Me (P25; P75)	Достовернос ть различий
Физическое функционирование	88 (87; 89)	61 (59; 63)	72 (68; 76)	88 (84; 92)	p1-2 < 0,05* p1-3 > 0,05* p1-4 > 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 < 0,05*
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	90 (88; 92)	45 (43; 47)	84 (80; 88)	86(84; 88)	p1-2 < 0,05* p1-3 > 0,05* p1-4 > 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 < 0,05*
Интенсивность боли	99 (98; 100)	6 (4; 8)	72 (70; 74)	76 (72; 80)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p1-4 < 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 < 0,05*
Общее состояние здоровья	87 (82;92)	12 (9; 15)	78 (76; 80)	80 (79; 81)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p1-4 < 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 < 0,05*
Жизненная активность	90 (88;92)	10 (7; 13)	88 (86; 90)	90 (88; 92)	p1-2 < 0,05* p1-3 > 0,05* p1-4 > 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 < 0,05*

Продолжение Таблицы 18

Параметр	Контроль, Me (P25; P75)	До операции, Me (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Me (P25; P75)	Достовернос ть различий
Социальное функционирование	90 (89;91)	35 (33; 37)	80 (76; 84)	85 (81; 89)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p1-4 < 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 < 0,05*
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	92 (88;96)	25 (23; 27)	85 (83; 87)	89 (87; 91)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p1-4 > 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 < 0,05*
Психическое здоровье	90 (88;96)	14 (10; 18)	76 (71; 81)	83 (81; 85)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p1-4 < 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 < 0,05*
Примечание: статистически значимых различий между зависимыми параметрами не обнаружено (критерий Вилкоксона).					

Оценка качества жизни у пациенток с аденомиозом с помощи специфического опросника «ЕНР-30».

Оценка качества жизни до и после оперативного лечения пациенток с тяжелыми формами диффузного аденомиоза нами проводилась при помощи специфического опросника «ЕНР-30». Анкетирование прошли все пациентки, вошедшие в исследование.

По результатам дооперационного анкетирования пациенток с тяжелым

диффузным аденомиозом отмечено наибольшее ухудшение качества жизни также из-за дисменореи (3,30 (3,00; 3,60) среди всех опрошенных и проблем в половой жизни (2,50 (0,90; 4,10) в 78 % случаев; из-за переживаний по поводу бессилия (1,95 (1,64; 2,26) – в 71 % случаев среди опрошенных; снижения самооценки (1,90 (1,30; 2,50) – в 70 % случаев, снижение работоспособности (1,80 (1,50; 2,10) – в 89 % случаев у обследованных, все пациентки переживали по поводу неэффективности предшествующего лечения (1,80 (1,70; 1,90); в 74 % случаев пациентки были обеспокоены из-за отсутствия беременности. Послеоперационное анкетирование через 12 и 24 месяца после операции прошли 100 % пациенток, включенных в исследование. Влияние операционного лечения на качество жизни также оценивали с помощью опросника ЕНР-30.

По результатам опроса нами были получены следующие данные: статистически значимое улучшение качества жизни у всех пациенток. Через 12 месяцев после операции зафиксировано улучшение в следующих сферах оценки качества жизни: боль (дисменорея, диспареуния), жизненная активность, социальное благополучие, работоспособность, половая жизнь, переживания по поводу эффективности предшествующего лечения ($p < 0,05$). Следует отметить отсутствие статистически значимых различий в уровне качества жизни через 24 месяца по сравнению с данными, полученными через 12 месяцев ($p > 0,05$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Оценка качества жизни у пациенток с аденомиозом по опроснику «ЕНР-30» до и после операции, $n = 62$

Параметр	До операции, Me (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Me (P25; P75)	Достоверность различий
Боль	3,30 (3,00; 3,60)	1,00 (0,84; 1,16)	1,00 (0,88; 1,12)	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} < 0,05^*$ $p_{2-3} > 0,05$

Продолжение Таблицы 19

Параметр	До операции, Me (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Me (P25; P75)	Достоверность различий
Жизненная активность	1,95 (1,64; 2,26)	1,00 (0,89; 1,11)	1,00 (0,89; 1,11)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p2-3 > 0,05
Эмоциональное состояние	2,00 (1,83; 2,17)	2,00 (1,79; 2,21)	1,00 (0,87; 1,13)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p2-3 > 0,05
Социальное функционирование	1,90 (1,83; 1,97)	1,00 (0,88; 1,12)	1,00 (0,90; 1,10)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p2-3 > 0,05
Самооценка	1,90 (1,84; 1,96)	0,80 (0,70; 0,90)	0,60 (0,51; 0,69)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p2-3 > 0,05
Работа	1,80 (1,50; 2,10)	1,00 (0,80; 1,20)	1,00 (0,90; 1,10)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p2-3 > 0,05
Отношение с детьми	1,17 (0,87; 1,47)	1,10 (1,07; 1,13)	1,10 (1,00; 1,20)	p1-2 > 0,05 p1-3 > 0,05 p2-3 > 0,05
Половая жизнь	2,50 (0,90; 4,10)	0,90 (0,78; 1,02)	0,40 (0,29; 0,51)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p2-3 > 0,05
Отношение с мед. персоналом	0,90 (0,70; 1,10)	1,00 (0,88; 1,12)	1,10 (0,99; 1,21)	p1-2 > 0,05 p1-3 > 0,05 p2-3 > 0,05
Отношение к лечению	1,80 (1,70; 1,90)	0,60 (0,55; 0,65)	0,40 (0,37; 0,43)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p2-3 > 0,05
Бесплодие	1,80 (1,64; 1,96)	1,80 (1,64; 1,96)	1,60 (1,50; 1,70)	p1-2 > 0,05 p1-3 > 0,05 p2-3 > 0,05
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).				

Оценка качества жизни по опроснику «Индекс женской сексуальной функции (ИЖСф) FSFI (The Female Sexual Function Index, FSFI) до и после операции».

В 100 % случаев у обследуемых пациенток с аденомиозом до операции наблюдалась выраженная степень сексуальной дисфункции. Пациентки отмечали, что из-за длительных кровянистых выделений и болезненного полового акта отсутствовало желание жить половой жизнью, это приводило к снижению половое влечения и возбуждения. Также из-за болезненного полового акта была нарушена оргазмическая функция. Через 12 месяцев после оперативного лечения у большей части пациенток (89 %) все еще наблюдалась сексуальная дисфункция низкой степени. Но уже через 24 месяца у всех пациенток наблюдалось состояние сексуального комфорта, в первую очередь за счет отсутствия боли при половой жизни ($p < 0,05$) (Рисунок 19).

У большей части пациенток (в 88 % случаев) контрольной группы по опроснику ИЖСф было выявлено отсутствие сексуальной дисфункции ($p < 0,05$), в 12 % случаев были выявлены незначительные нарушения.

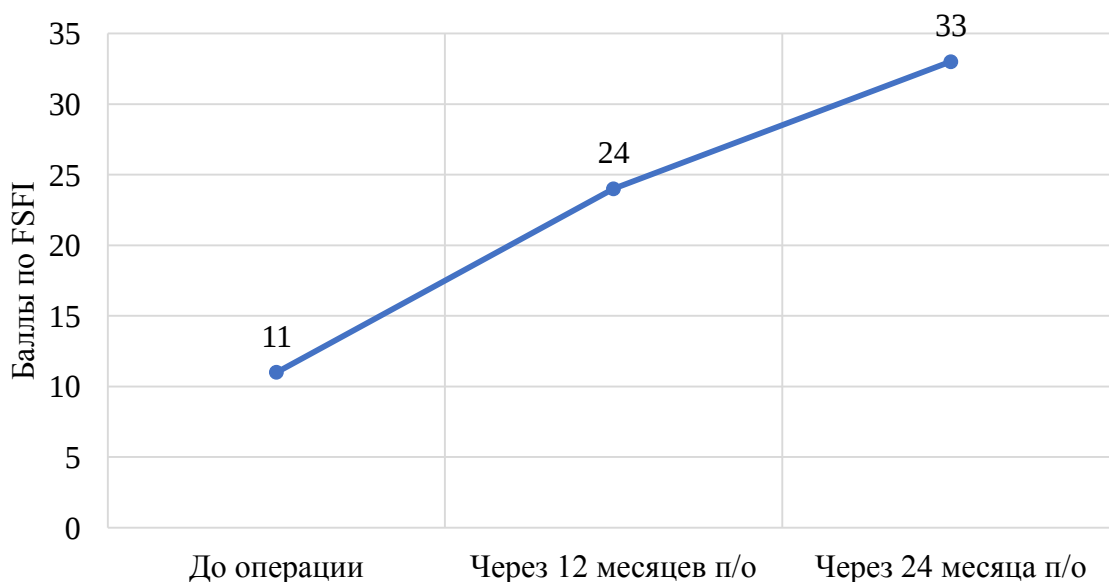


Рисунок 19 – Динамика сексуальной дисфункции у пациенток с аденомиозом по опроснику «Индекс женской сексуальной функции (ИЖСф) FSFI (The Female Sexual Function Index, FSFI) до и после операции»

Оценка результатов: количество баллов до 14,4 – выраженная степень; 14,5–21,6 – умеренная степень; 21,7–28,8 – низкая степень возможной сексуальной дисфункции; 28,9 и выше – состояние сексуального комфорта.

Проанализировав все результаты, полученные при анкетировании пациенток с аденомиозом по трем выше представленным опросникам, можно сделать вывод, что состояние здоровья и качество жизни исследуемых пациенток после проведенного нами оперативного лечения значительно улучшилось ($p < 0,05$).

3.6 Репродуктивные исходы пациенток после органосохраняющего оперативного лечения

В течение 12 месяцев после проведенной операции и медикаментозной терапии, пациенткам с аденомиоз-ассоциированным бесплодием отменялась контрацепция, и было рекомендовано проведение предгравидарной подготовки. Если в течение дальнейших 6 месяцев не наступала спонтанная беременность, пациенткам было рекомендовано проведение ВРТ. В итоге у 10 пациенток наступила беременность, из них у 8 – спонтанная, у 2 пациенток – индуцированная с помощью ВРТ. У одной из прооперированных пациенток дважды наступила спонтанная беременность через 29 и 64 месяца после операции. Срок наступления беременности после операции варьировал от 14 до 29 месяцев и в среднем составил $(21,5 \pm 7,0)$ месяцев.

Всего методами ВРТ решили воспользоваться 12 пациенток, вошедших в наше исследование. У 8 пациенток, которым была проведена процедура ЭКО, результаты оказались неудачными, имплантации плодного яйца не произошло.

У двух пациенток, прошедших процедуру ЭКО, отмечалось спонтанное прерывание беременности на ранних сроках. У одной пациентки после проведения процедуры ЭКО наступила беременность двойней, которая прервалась на сроке 18 недель беременности вследствие истмико-цервикальной недостаточности и преждевременного излития околоплодных вод. Ещё у одной

пациентки с наступившей беременностью с помощью ВРТ при сроке 12 недель была зарегистрирована неразвивающаяся беременность, которая была прервана медикаментозно (Таблица 20).

Таблица 20 – Репродуктивные исходы после органосохраняющего оперативного лечения пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом

Показатели	Пациентки с аденомиозом после радикальной аденомиомэктомии по методике Х. Осада								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Длительность п/о гормональной терапии, мес.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Способ наступления беременности (самопроизвольная беременность (с/б)/ЭКО)	с/б	с/б	с/б	с/б	ЭКО	с/б	с/б	с/б	с/б
Сроки наступления беременности п/о, мес.	29	16	14	19	27	15	21	64	27

У 8 ранее прооперированных нами по поводу тяжелого диффузного аденомиоза пациенток беременность завершилась родами, при этом важно отметить у всех этих женщин беременность была спонтанная. Большая часть беременных (в 7 из 8 случаев) были родоразрешены в доношенном сроке путем операции кесарева сечения (Рисунок 20). В одном случае беременная была родоразрешена преждевременно в 36 недель гестации вследствие разрыва матки. Следует отметить, что у этой пациентки были повторные роды после проведенной нами аденомиомэктомии. Средняя интраоперационная кровопотеря составила – 1 075 мл (600–2 500 мл) (Таблица 21).

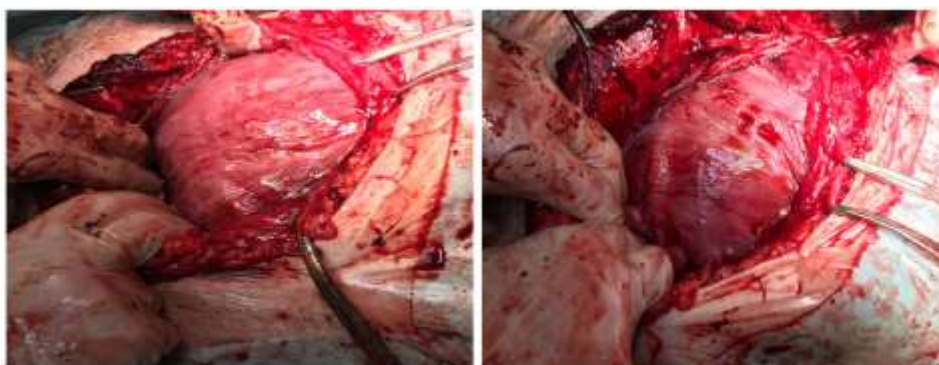


Рисунок 20 – Вид матки пациентки во время операции кесарева сечения (отмечается наличие умеренно выраженного спаечного процесса).

Третье вхождение (2 предыдущих лапаротомических операции)

Таблица 21 – Акушерские и перинатальные исходы у пациенток перенесших аденомиомэктомию

Показатели	Пациентки с аденомиозом после радикальной аденомиомэктомии по методике Х. Осада								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Угроза прерывания беременности в I триместре	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	нет
Угроза прерывания беременности во II триместре	нет	нет	нет	нет	да (ИЦН)	нет	нет	нет	да (ИЦН)
Срок родоразрешения (недель)	38	38/2	37/6	37/2	18	37	29	36	37/1
Метод родоразрешения	к/с	к/с	к/с	к/с	—	к/с	к/с	к/с	к/с
Спаечный процесс	слабо выражен		выражен		—	выражен		слабо выражен	
Масса новорожденного	3 035	3 200	3 270	3 260	—	2 900	3 900	2 700	3 300

Продолжение Таблицы 21

Показатели	Пациентки с аденомиозом после радикальной аденомиомэктомии по методике Х. Осада								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Оценка по шкале Апгар, баллов	9–9	8–9	8–9	9–9	—	9–9	9–9	4 (ИВЛ)	9–10
Кровопотеря, мл	900	800	600	600	120	1 200	2 500	2 000	700
Послеродовые осложнения	нет	нет	нет	нет	—	нет	нет	нет	нет

У первой прооперированной нами пациентки дважды наступила спонтанная беременность. Первая беременность протекала без осложнений, завершилась на сроке 38 недель, в послеродовом периоде осложнений не было. Во время второй беременности произошел полный гистопатический разрыв матки на сроке 36 недель, интраоперационная кровопотеря составила 2 000 мл, ребенок родился в тяжелой асфиксии (4 балла по шкале Апгар, ИВЛ) (Рисунки 21 и 22).



Рисунок 21 – Интраоперационный вид матки во время первой операции кесарева сечения в 2015г. Фрагменты первой операции кесарева сечения: А – передняя стенка матки; Б – задняя стенка матки; В – правая боковая стенка матки с маточной трубой и отсутствием яичника

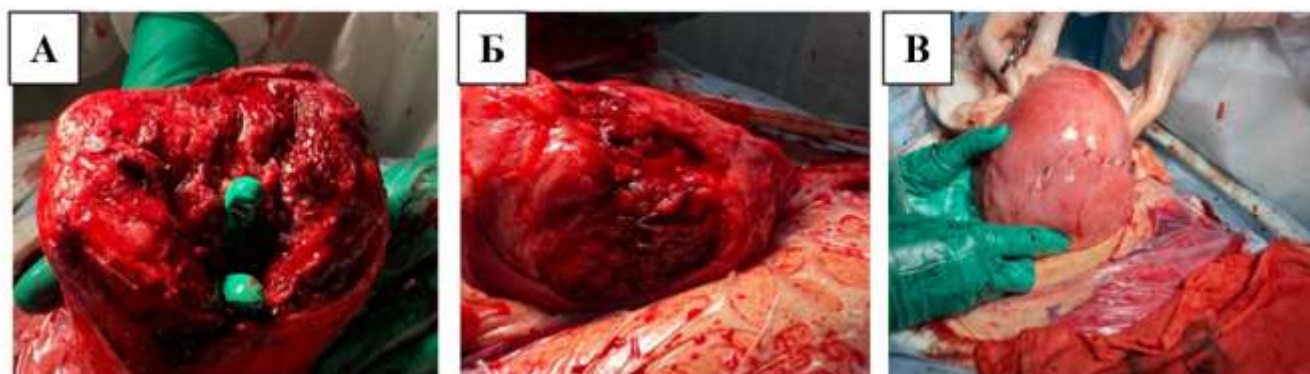


Рисунок 22 – Интраоперационный вид матки при повторной беременности:
 А – полный гистопатический разрыв по задней стенке матки; Б – ушитый разрыв
 матки; В – передняя стенка матки после перетонизации пузырно-маточной
 складкой

У одной из пациенток, вошедших в наше исследование, на сроке 39 недель была отмечена угроза разрыва матки. В процессе экстренного кесарева сечения было выявлено врастание плаценты с образованием большой маточной аневризмы на передней стенке матки. После извлечения плода и последа, произведено иссечение маточной аневризмы в пределах здоровых тканей. Интраоперационная кровопотеря составила 2 500 мл. В ходе операции выполнялась аппаратная реинфузия собственных эритроцитов (Рисунок 23).

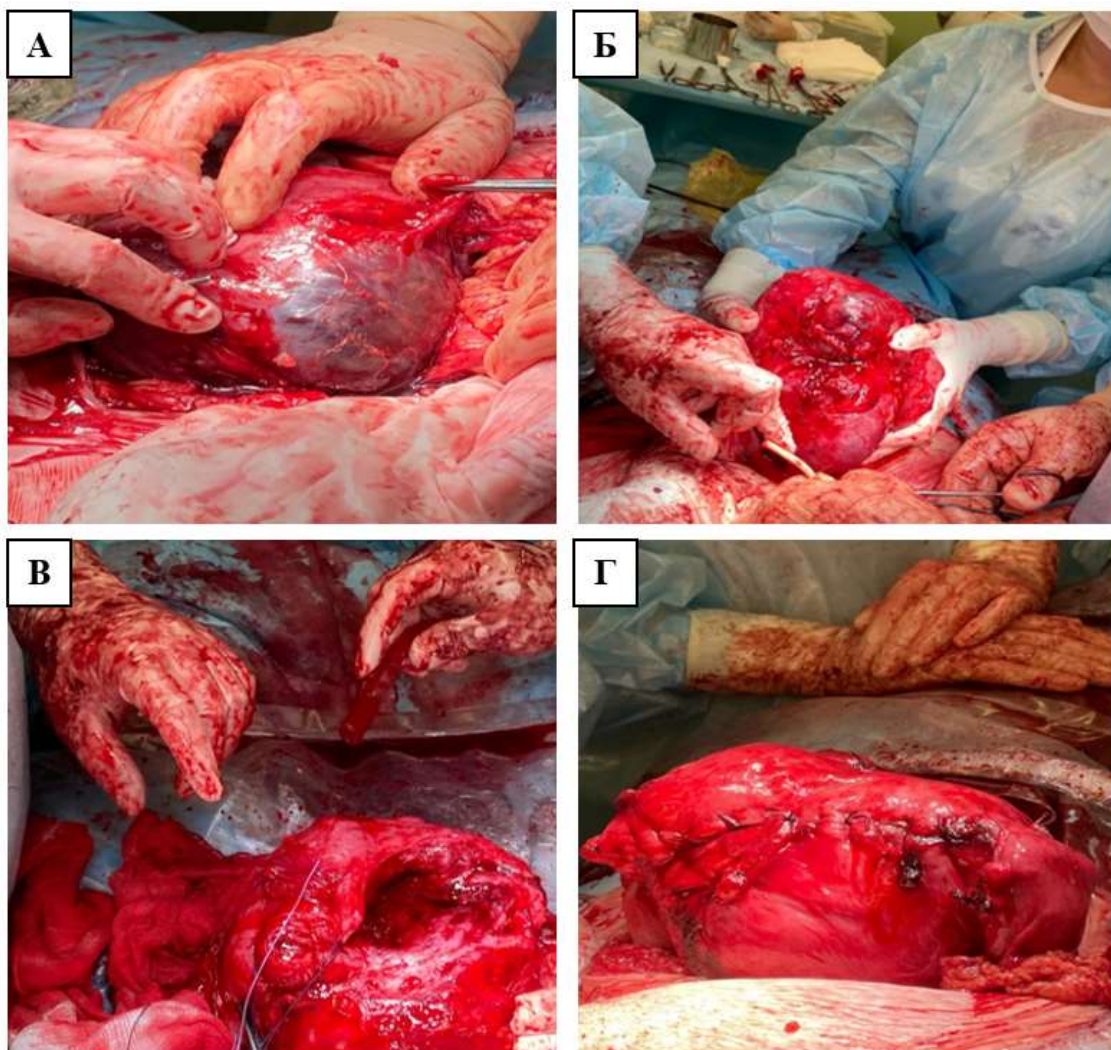


Рисунок 23 – Угрожающий разрыв матки. Маточные аневризмы. Фрагменты операции кесарева сечения: А – большая маточная аневризма, врастание плаценты; Б – вид матки после иссечения маточной аневризмы; В и Г – виды матки после проведения метропластики

Клинический пример эффективности, предложенного нами комбинированного лечения (оперативного + медикаментозного), у пациентки с диффузным аденомиозом III степени и аденомиоз-ассоциированным бесплодием.

Пациентка Б., 35 лет, впервые обратилась за консультацией в Перинатальный центр в сентябре 2021 года с жалобами на обильные, длительные и болезненные менструации с последующими мажущими выделениями

коричневатого цвета, отсутствием беременности в течение 11 лет в браке. В анамнезе одна беременность, закончившаяся медикаментозным абортом в 11 недель в 2007 году. Вторичное бесплодие, замужем 11 лет, методы контрацепции не использовала. В 2017 году была одна попытка ЭКО – неудачная.

По данным УЗИ от 20.04.2016 размеры матки были не увеличенными: $62 \times 39 \times 59$ мм, объем $63,7 \text{ см}^3$; по правой боковой стенке визуализировался миоматозный узел до 15 мм, расположен интерстициально. Отмечены эхопризнаки аденомиоза I-II степени.

По данным УЗИ от 12.06.2021 матка значительно увеличена в размерах – $84 \times 64 \times 78$ мм, объем – $219,3 \text{ см}^3$, миометрий диффузно неоднородный. По передней стенке интерстициально расположенное образование размерами 30×17 мм, по задней стенке узловое образование размерами 56×40 мм.

Данные вагинального исследования: матка увеличена до 12 недель беременности, шарообразной формы, подвижная, умеренно болезненная при пальпации. Придатки не увеличены с обеих сторон. Выделения – обычные, бели.

Пациентке был установлен диагноз: Бесплодие II. Аденомиоз III степени. Миома матки. Рекомендовано: оперативное лечение в объеме аденомиометроэктомии с трехлоскутной метропластикой по методике Х. Осада. Миомэктомия.

28 октября 2021 года нами было проведено оперативное лечение – расширенная аденомиомэктомия с triple flap метропластикой. Продолжительность операции составил 160 минут. Общая кровопотеря – 800 мл. Операция прошла без осложнений. Операционный материал был направлен на гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Послеоперационный период проходил без осложнений, пациентка на 7-е сутки выписана из стационара.

Результаты гистологического исследования: Макроскопическое описание: множественные неоформленные фрагменты от 0,5 см до 10 см, плотные, серо-розовые, волокнистые, с темно-красными «глазками» 8 кусочков. Микроскопическое описание: в присланном материале определяются фрагменты типичного миометрия с участками стромально-железистого эндометриоза во всех

полях зрения. Заключение: морфологическая картина соответствует стромально-железистому аденомиозу.

Результаты ИГХ послеоперационного материала: В представленных препаратах фрагменты миометрия с наличием во всех присланных фрагментах очагов аденомиоза. При иммуногистохимическом исследовании индекс пролиферации Ki67 в эпителии – до 10 % в стромальных элементах – до 2 %. Vc1-2 в эпителии – 10 % в стромальных элементах – до 20 %. Заключение: ИГХ картина соответствует аденомиозу.

В послеоперационном периоде в течение 12 месяцев получала медикаментозную терапию, по разработанной нами схеме: агонисты гонадотропного гормона в течение 6 месяцев (две инъекции Диферелина 11,25 мг с интервалом в 3 месяца), после чего Дидрогестерон в дозе 30 мг в сутки в непрерывном режиме в течение 3 месяцев, далее в дозе 30 мг в сутки в пролонгированном режиме с 5-го по 25-й день менструального цикла – в течение 3 месяцев с переходом на циклический режим приема Дидрогестерона с 14-го по 25-й день цикла в суточной дозе 20 мг. Параллельно с гормональным лечением в течение 6 месяцев пациентке была назначена эпигенетическая терапия – Индол-3-карбинол + Эпигаллат-катехин-3-голат.

В течение 8 месяцев дальнейшего наблюдения у пациентки нормализовался менструальный цикл, не отмечались жалобы, имеющие место до оперативного лечения. Через 28 месяцев, прошедших после операции, наступила спонтанная беременность. Наблюдалась с 6 недель в женской консультации и консультативной поликлинике ЦОМД. Особенности течения беременности: в I триместре – гестационный сахарный диабет, компенсированный диетотерапией; во II триместре – угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность (корригированная швом на шейку матки по МакДональду). До 34 недель беременности пациентка получала медикаментозную терапию прогестагенами (в первом триместре дидрогестерон 20 мг в сутки, во втором и третьем триместрах – микронизированный прогестерон 200 мг в сутки до 34 недель).

28.10.2024 при сроке беременности 37/1 недель произошел преждевременный разрыв плодных оболочек, что явилось поводом для экстренного разрешения. В ходе операции кесарева сечения родился живой, доношенный ребенок женского пола, массой 3 310 грамм, с оценкой по шкале Апгар 9/10 баллов. Общая кровопотеря составила 750 мл. Особенности операции: 1) миометрий представлен однородной мышечной тканью; 2) по поводу частичного плотного прикрепления плаценты проведено ручное отделение плаценты и выделение последа (Рисунок 24).

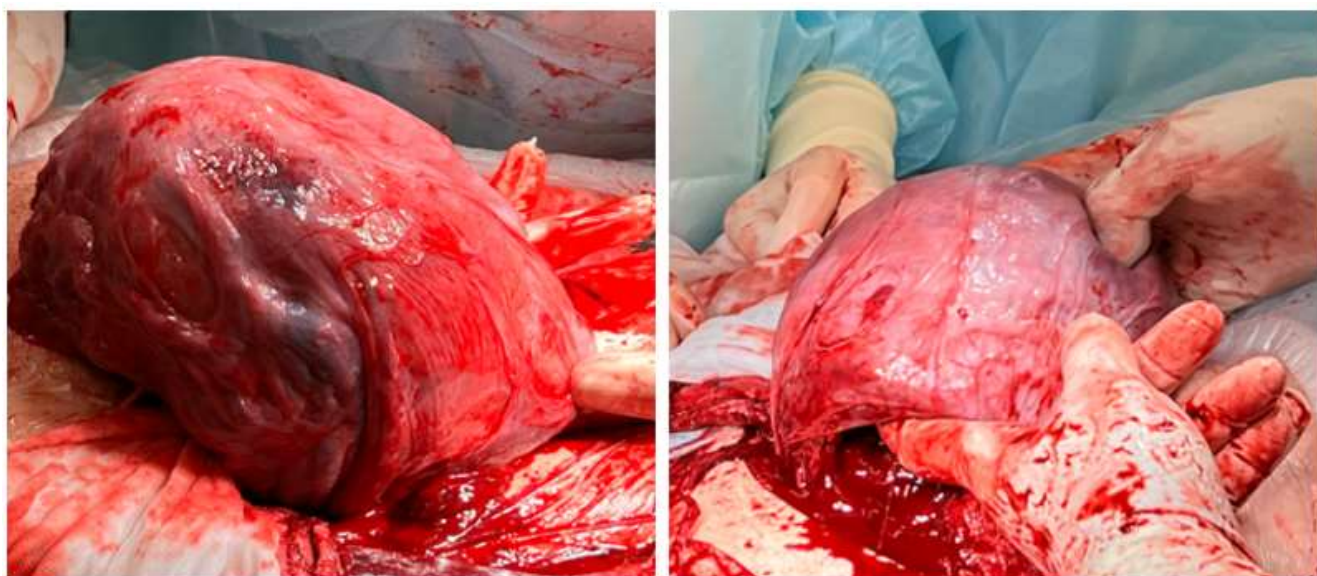


Рисунок 24 – Интраоперационно: вид матки во время кесарева сечения после извлечения плода

По результатам гистологического исследования миометрия, взятого во время кесарева сечения, отмечено отсутствие изменений, характерных для аденомиоза: «В присланном материале определяются фрагменты гравидарно гипертрофированного миометрия, с очаговыми разнокалиберными кровоизлияниями, умеренным интерстициальным отеком, разнокалиберными неравномерно полнокровными сосудами и в части полей зрения с наличием на поверхности миометрия участков децидуализированного эндометрия местами с элементами трофобластического эпителия, с очаговыми кровоизлияниями,

мелкоочагово-рассеянной лимфо-лейкоцитарной инфильтрации».

Основными показаниями для проведения органосохраняющей операции пациенткам с тяжелым диффузным аденомиозом, являются не только уменьшение клинической симптоматики и улучшение качества жизни пациенток, но и восстановление репродуктивной функции. У части пациенток, включенных в наше исследование, произошло спонтанное наступление долгожданной беременности и рождение ребенка.

ГЛАВА 4 АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ДИФФУЗНЫМ АДЕНОМИОЗОМ

На основании данных, полученных в результате проведенного диссертационного исследования, был создан алгоритм, предусматривающий дифференцированный подход к оперативному и медикаментозному лечению в послеоперационном периоде у пациенток с диффузной формой аденомиоза тяжелой степени с учетом их возраста и дальнейших репродуктивных планов (Рисунок 26).

Учитывая, отсутствие национальных рекомендаций и общепринятых принципов оперативного и медикаментозного лечения диффузного аденомиоза, мы полагаем, что предложенный алгоритм позволит врачам акушерам-гинекологами дифференцированно подходить к принятию решения в отношении каждой конкретной пациентки.

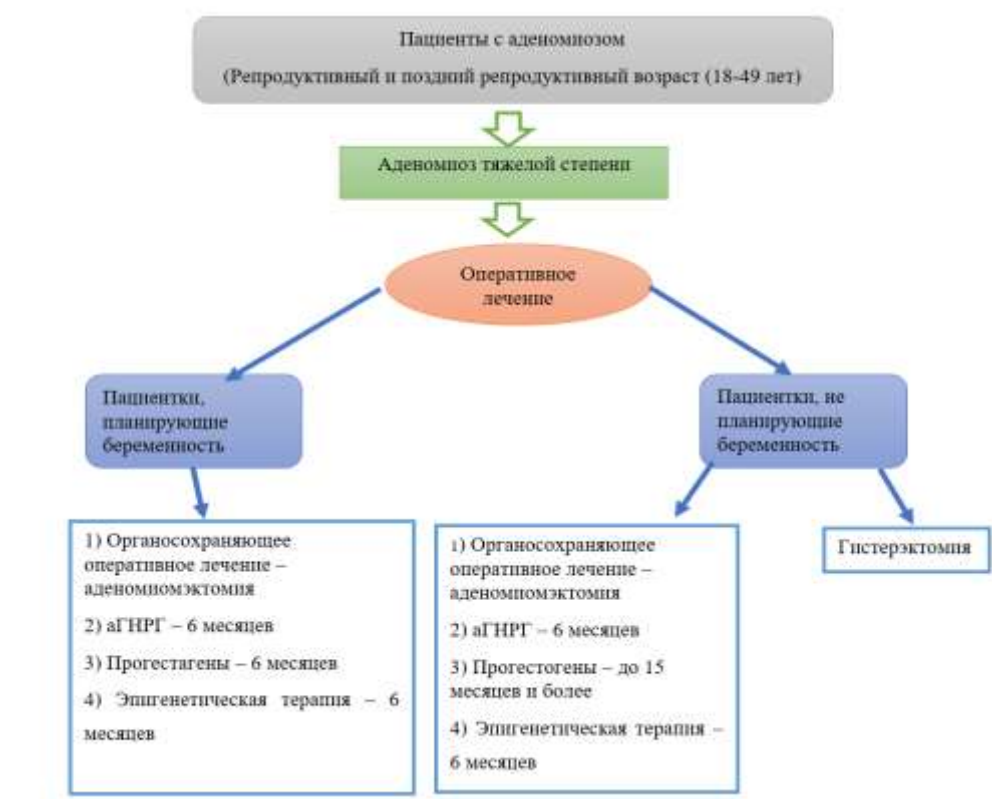


Рисунок 25 – Алгоритм оперативного и послеоперационного медикаментозного
лечения диффузного аденомиоза

В ходе данного исследования пациенткам репродуктивного возраста с тяжелыми формами диффузного аденомиоза выполнялось органосохраняющее оперативное лечение с проведением расширенной аденомиомэктомии по методике Х. Осада с последующей метропластикой тремя серозно-мышечными лоскутами.

В послеоперационном периоде всем пациенткам дифференцированно в зависимости от репродуктивных планов назначалась медикаментозная терапия, включающая общепринятые для лечения аденомиоза и эндометриоза гормональных препаратов.

Для пациенток, планирующих беременность, мы применяли следующую схему лечения: аГнРГ (Трипелин/Бусерелин) – 3,75 мг, внутримышечно, 6 инъекций, каждые 4 недели, начиная с первого дня менструаций, в течение 6 месяцев; далее Диенгест 2 мг в сутки в течение 6 месяцев или Дидрогестерон в дозе 30 мг в сутки, в непрерывном режиме в течение 3 месяцев, следующие 3 месяца в пролонгированном режиме в дозе 30 мг в сутки. Параллельно с гормональной терапией назначался Индол-3-карбинол – 180 мг + Эпигаллокатехин-3-галлат – 90 мг, в течение первых 3 месяцев по 2 капсулы 2 раза в день, следующие 3 месяца по 1 капсуле 2 раза в день (Рисунок 26).



Рисунок 26 – Схема медикаментозной терапии в послеоперационном периоде у пациенток с аденомиозом (планирующих беременность)
(А – гестагенный компонент Диеногест, Б – дидрогестерон)

Через 12 месяцев после проведённого оперативного лечения пациенткам было рекомендовано планирование беременности с использованием прогестиновой поддержки во второй фазе менструального цикла. Для этого назначался препарат Дидрогестерон в дозировке 20 мг в сутки, принимаемый с 14-го по 25-й день цикла, что способствовало оптимизации условий для зачатия и поддержания ранней беременности.

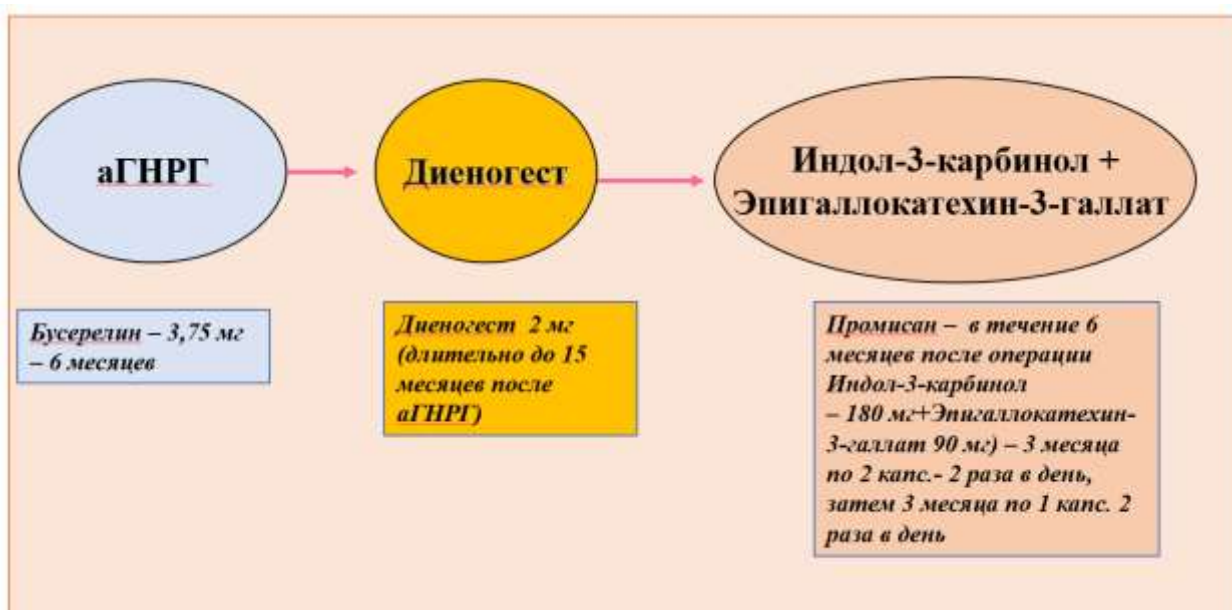


Рисунок 27 – Схема медикаментозной терапии в послеоперационном периоде у пациенток с аденомиозом позднего репродуктивного возраста

Для пациенток позднего репродуктивного возраста, не планирующих беременность, мы применяли следующую схему лечения: aГнРГ (Трипрелин/Бусерелин) – 3,75 мг, внутримышечно, 6 инъекций, каждые 4 недели, начиная с первого дня менструаций, в течение 6 месяцев; далее Диеногест 2 мг в сутки, длительно до 15 месяцев и более, параллельно с гормональной терапией в течение 6 месяцев эпигенетическая терапия, а именно Индол-3-карбинол – 180 мг + Эпигаллокатехин-3-галлат – 90 мг, в течение первых 3 месяцев по 2 капсулы 2 раза в день, далее по 1 капсуле 2 раза в день (см. Рисунок 27).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проделанной работы, следует отметить, что аденомиоз является одной из наиболее дискуссионных проблем в гинекологии из-за высокой распространенности среди женщин репродуктивного и позднего репродуктивного возраста, и практически полной резистентности к медикаментозной терапии при III-IV стадиях заболевания. На сегодняшний день, по данным многих авторов, отсутствует информация об истинной распространенности и заболеваемости аденомиозом, она варьирует в широких пределах, что связано с отсутствием единых критериев диагностики заболевания [94]. Несмотря на множество исследований, посвященных аденомиозу, ключевые механизмы патогенеза остаются не до конца изученными, что диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Основным методом лечения пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом до сих пор остается оперативное лечение в объеме гистерэктомии. Но этот метод оперативного лечения не может быть операцией выбора у женщин, не реализовавших свою репродуктивную функцию, а также у женщин, желающих сохранить матку. По данным Н. Aggarwal et al., у пациенток после гистерэктомии, наблюдается постгистерэктомический синдром: более чем у половины женщин развиваются сексуальные, психоневрологические и нейровегетативные расстройства. Авторы также считают, что после радикальной операции у пациенток с выраженным болевым синдромом и сопутствующим эндометриозом гистерэктомия не решает проблему тазовых болей, которые сохраняются и после операции [115]. Поэтому операцией выбора пациенток репродуктивного и позднего репродуктивного возраста с диффузным аденомиозом III-IV стадии должны быть органосохраняющие методы хирургического лечения.

В наше исследование было включено 62 пациентки с тяжелым диффузным аденомиозом, из них 46 – с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, планировавших/планирующих беременность, и 16 пациенток, заинтересованных в

сохранении матки, и 30 женщин без пролиферативных гинекологических заболеваний выступили в качестве контрольной группы сравнения.

В ходе нашего исследования было показано, что диффузный аденомиоз является длительно текущим заболеванием с хроническим течением, характеризующимся не только агрессивным и быстро прогрессирующим течением, но и значительным нарушением качества жизни, что подтверждается литературными источниками [1, 94, 162].

Средний возраст пациенток, вошедших в исследование, составил (38 ± 5) лет, что не противоречит ранее опубликованным данным других авторов о клинико-демографической характеристике пациенток с аденомиозом [128, 129, 130, 139, 162].

При сборе акушерского анамнеза у 18 пациенток (29 %), вошедших в исследование, до момента оперативного лечения не было ни одной беременности в анамнезе, вследствие чего им был выставлен диагноз первичного бесплодия. У 28 (45 %) обследованных отмечено вторичное бесплодие, при этом в большинстве случаев предыдущая беременность заканчивалась медицинским абортom в возрасте 19–23 лет. 16 пациенток (26 %) не планировали беременность и были в позднем репродуктивном возрасте. Таким образом, у 46 пациенток (74 %) с тяжелым диффузным аденомиозом отмечено бесплодие (первичное и вторичное). По данным литературных источников, частота аденомиоза среди бесплодных пациенток составляет 15–45 % случаев, что согласуется с полученными нами данными. Кроме того, по данным М. Р. Оразова и соавт., оперативные роды, самопроизвольные аборты и неоднократные выскабливания слизистой оболочки полости матки в анамнезе были признаны фактором риска для развития аденомиоза [15].

Анализ частоты сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток, вошедших в исследование, показал, что самым частым заболеванием, сочетавшимся с диффузным аденомиозом, являлась миома матки (в 49 % случаев), что не противоречит ранее опубликованным исследованиям [8, 24, 66, 94].

Среди экстрагенитальной патологии в 90 % случаев у пациенток, вошедших в наше исследование, до операции была выявлена постгеморрагическая железодефицитная анемия различной степени тяжести, которая требовала проведения медикаментозной терапии, в 55 % случаев из них – анемия II-III степени. Этот факт свидетельствует о том, что менструации у обследуемых пациенток были обильные и длительные, что сопровождалось значительным снижением уровня гемоглобина, этот факт подтверждается данными многих исследователей. [67, 76, 158]

При диффузном аденомиозе тяжелой степени пациентки в большинстве случаев жаловались на обильные (48 %), длительные (81 %) менструации, выраженный болевой синдром во время менструаций по шкале ВАШ более 7 баллов (87 %).

При проведении гормонального исследования у пациенток с аденомиозом показатели уровня гормонов в большинстве случаев находились в пределах нормативных значений, это же подтверждается в исследованиях других авторов [94, 162]. Нормальный уровень гормонов позволил нам исключить отрицательное влияние оперативного лечения на функцию яичников, к тому же лишний раз свидетельствовал в пользу маточного, а не эндокринного фактора в генезе аденомиоз-ассоциированного бесплодия.

В нашем исследовании при определении неспецифического онкомаркера СА-125 наблюдались высокие его значения до момента оперативного лечения. Так, согласно данным исследования М. Р. Оразова, уровень СА-125 повышался у пациенток с аденомиоз-ассоциированной хронической тазовой болью, кроме того, уровень СА-125 повышался с усилением боли [4, 8, 24,].

Оценивая результаты инструментальных методов обследования, а именно результаты УЗИ и МРТ, следует отметить, что объём матки у обследованных пациенток существенно превышал нормативные значения и находился в диапазоне от 187 до 470 см³. При этом объём матки у всех пациенток до операции был значительно увеличен как за счет всех трех размеров (длина,

ширина, передне-задний размер), так и за счет утолщения передней и задней стенок матки [94, 162].

В ходе проведенного исследования пациенткам с диагнозом тяжелый диффузный аденомиоз была проведена расширенная аденомиомэктомия с triple flap метропластикой по предложенной методике японского профессора Х. Осада. По нашим данным, интраоперационная кровопотеря составил от 300 мл до 700 мл. Длительность операции в среднем составляла $(156,8 \pm 52,2)$ минут. Средняя масса удаленных патологических тканей матки – $(486,4 \pm 254,1)$ грамм.

По результатам гистологического исследования у всех пациенток был подтвержден клинический диагноз диффузной формы аденомиоза.

По результатам проведенного ИГХ (определялся уровень экспрессии маркеров пролиферации (Ki-67) и апоптоза (BCL-2) было установлено, что индекс пролиферативной активности Ki-67 в 58 % случаев у обследованных пациенток экспрессирован в клинически значимом уровне. Повышение выработки Ki-67 достоверно чаще выявляют при аденомиозе, что служит своеобразным индикатором патологического процесса [33].

В 84 % случаев у обследованных пациенток было выявлено повышение экспрессии Bcl-2, это свидетельствует об устойчивости клеток к апоптозу. Запрограммированная гибель клеток в развитии пролиферативных заболеваний, в том числе аденомиоза, играет важную роль. Нарушение процессов апоптоза из-за изменений в функционировании различных маркеров приводит к выживанию клеток эндометрия в миометрии, гиперплазии миометрия и развитию различных форм аденомиоза [33]. Полученные в результате нашего исследования данные подтверждают имеющиеся в литературе сведения о повышении уровня маркера пролиферации Ki-67 и маркера BCL-2 [8, 30, 37, 50, 79].

В послеоперационном периоде после аденомиомэктомии все пациентки, планирующие в дальнейшем беременность, получали медикаментозную терапию в течение 12 месяцев, целью которой являлись оптимизация репаративных процессов и формирование полноценного рубца, профилактика воспалительного и спаечного процессов, предупреждение прогрессирования аденомиоза.

Медикаментозная терапия подбиралась индивидуально в зависимости от репродуктивных планов женщин. Длительность терапии в течение 12 месяцев была обоснована необходимостью полноценного заживления обширной травмы миометрия и стенок полости матки, связанной с особенностями данной оперативной методики [8, 19, 35, 56, 73].

Для пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, планирующих беременность: аГнРГ (Трипелин/Бусерелин) – 3,75 мг в/м, 6 инъекций каждые 4 недели, начиная с первого дня менструаций, в течение 6 месяцев; далее Диенгест перорально в суточной дозе 2 мг в течение 6 месяцев или Дидрогестерон в суточной дозе 30 мг внутрь в непрерывном режиме в течение 3 месяцев. Следующие 3 месяца с 5-го по 25-й день менструального цикла в дозе 30 мг. Параллельно с гормональной терапией назначался Индол-3-карбинол – 180 мг + Эпигаллокатехин-3-галлат – 90 мг, в течение первых 3 месяцев по 2 капсулы 2 раза в день, следующие 3 месяца по 1 капсуле 2 раза в день.

Для пациенток с аденомиозом, не планирующих беременность: аГнРГ (Трипелин/Бусерелин) – 3,75 мг, внутримышечно, 6 инъекций каждые 4 недели, начиная с первого дня менструаций, в течении 6 месяцев; далее внутрь Диенгест 2 мг, длительно до 15 месяцев, параллельно с гормональной терапией в течение 6 месяцев эпигенетическая терапия, а именно Индол-3-карбинол – 180 мг + Эпигаллокатехин-3-галлат – 90 мг, в течение первых 3 месяцев по 2 капсулы 2 раза в день, далее по 1 капсуле 2 раза в день.

В настоящее время доказано, что эпигенетические процессы играют ключевую роль в патогенезе пролиферативных гинекологических заболеваний, в том числе и аденомиоза. Известно, что эпигенетические изменения, в отличие от генетических изменений, не затрагивают структуру ДНК, поэтому они обратимы. Индол-3-карбинол и Эпигаллокатехин-3-галлат восстанавливают активность различных генов супрессоров опухолевого роста за счет ингибирования ДНК-метилтрансферазы и гистодиацетилазы в клетках аденомиоза, а также нормализуют баланс метаболитов эстрогенов и подавляют клеточную эстрогензависимую стимуляцию.

Назначаемые гормональные средства принадлежали к группам препаратов, представленных в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях для лечения эндометриоза и аденомиоза (прогестины, аГнРГ) [2, 10, 19, 35, 62, 73].

Оценивая лабораторные показатели, а именно по значению уровня гемоглобина у обследованных пациенток можно сделать заключение, что через 12 месяцев после операции у всех пациенток нормализовался менструальный цикл и не отмечались обильные, длительные менструальные кровотечения, являющиеся характерным симптомом аденомиоза, через 24 месяца уровень гемоглобина также был в пределах нормы ($p < 0,05$).

Уровень неспецифического онкомаркера СА-125 также находился в пределах нормы после операции через 12 и 24 месяца, что свидетельствовало о длительной ремиссии заболевания, что согласуется с имеющими литературными данными [26, 28]. Например, зарубежные авторы пришли к выводу, что уровень СА-125 значительно снижался после проведенного оперативного лечения, и поэтому они использовали этот маркер для контроля за эффективностью лечения и возникновением рецидивов аденомиоза [8, 30, 100, 111].

Оценивая результаты инструментальных методов обследования, а именно результаты УЗИ и МРТ, можно отметить, что после операции объем матки уменьшался в среднем почти в 5 раз ($p < 0,05$). Это можно объяснить не только удалением большого массива патологически измененных аденомиозом тканей матки, но и отсутствием дальнейшего прогрессирования патологического процесса на фоне проведенной после операции медикаментозной терапии. Факт того, что через 24 месяца после аденомиомэктомии объем матки оставался в пределах нормативных значений, является свидетельством длительной ремиссии и отсутствием прогрессирования аденомиоза.

Проведенное нами оперативное лечение тяжелого диффузного аденомиоза и последующая медикаментозная реабилитация доказали свою эффективность по результатам проведенной оценки качества жизни до и после операции. Все результаты, полученные при анкетировании пациенток с аденомиозом по трем выше представленным опросникам, показали, что состояние здоровья и качество

их жизни после проведенного нами оперативного лечения значительно улучшилось ($p < 0,05$).

У всех пациенток с аденомиозом наблюдалось значительное уменьшение дисменореи, диспареунии через 12 и 24 месяца по сравнению с состоянием перед операцией (ВАШ, SF-36, EHP-30), а в 40 % случаев среди обследованных пациенток – полное ее отсутствие ($p < 0,05$), пациентки активно занимались ежедневными делами по дому, ходили на работу ($p < 0,05$). После проведенного оперативного и медикаментозного лечения все пациентки считали себя здоровыми и отмечали полное ощущение в себе сил и энергии уже через год после операции ($p < 0,05$).

Если у пациенток с аденомиозом, перенесших аденомиомэктомию, в течение первых 6 месяцев после окончания курса медикаментозного лечения не наступала спонтанная беременность, мы считали целесообразным направлять их в специализированные центры для проведения вспомогательных репродуктивных технологий (с учетом возраста большинства пациенток и длительного анамнеза по бесплодию).

У 10 пациенток после проведенного нами органосохраняющего лечения и медикаментозной реабилитации наступила беременность. Срок наступления беременности после операции варьировал от 14 до 29 месяцев. Из них у 8 – спонтанная, у 2 пациенток – индуцированная с помощью ВРТ. У 8 пациенток беременность завершилась родами, при этом важно отметить: у всех этих женщин беременность была спонтанная. Большая часть беременных (в 7 из 8 случаев) были родоразрешены в доношенном сроке путем операции кесарева сечения.

На основании данных, полученных в результате проведенного диссертационного исследования, был создан алгоритм, предусматривающий дифференцированный подход к оперативному и медикаментозному лечению в послеоперационном периоде у пациенток с диффузной формой аденомиоза тяжелой степени с учетом их возраста и дальнейших репродуктивных планов, который позволит практикующим врачам, выбрать рациональную тактику лечения.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом отмечается выраженная симптоматика заболевания с преобладанием следующих клинических проявлений: длительные менструации – в 81 % случаев, обильные менструации – в 48 % случаев, хроническая постгеморрагическая анемия – в 90 % случаев, выраженный болевой синдром (по шкале ВАШ более 8 баллов) – в 87 % случаев, длительное течение заболевания (более 5 лет) – в 87 % случаев, и низкое качество жизни – в 100 % случаев.

2. Проведение аденомиомэктомии по методике Х. Осада у пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом позволяет удалить большой объем патологически измененной ткани матки, добиться уменьшения объема матки до уровня нормативных значений (объем матки до операции 254 (189; 469) см³, после операции 55 (37; 68) см³, $p < 0,05$), купирования клинических симптомов заболевания (аномальных маточных кровотечений (до операции в 100 % случаев, после операции в 0 % случаев, $p < 0,05$), болезненных менструаций и диспареунии (до операции по ВАШ более 8 баллов, после операции 2 балла, $p < 0,05$), восстановления репродуктивной функции (у 10 пациенток после операционного лечения и медикаментозной реабилитации наступила беременность, $p < 0,05$) и стойкой ремиссии заболевания (за 5-летний период наблюдения не было ни одного рецидива заболевания, $p < 0,05$).

3. Проведение органосберегающего оперативного лечения с последующим курсом гормональной и эпигенетической терапии у пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом приводит к улучшению качества жизни. У всех пациенток в течение 24 месяцев наблюдения после операции отмечалось значительное уменьшение боли (по шкалам ВАШ, SF-36, EHP-30), в 40 % случаев – полное ее отсутствие ($p < 0,05$); в 100 % случаев пациентки считали себя здоровыми и отмечали полное ощущение в себе сил и энергии ($p < 0,05$); в 89 % случаев у пациенток с наличием диспареунии и сексуальной дисфункции

отмечено состояние сексуального комфорта за счет исчезновения диспареунии и сокращения длительности менструаций ($p < 0,05$).

4. На основании данных, полученных в результате проведенного исследования, был разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм, предусматривающий дифференцированный подход к оперативному и послеоперационному медикаментозному лечению пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом с учетом их возраста и репродуктивных планов. Эффективность данного алгоритма была подтверждена данными ультразвукового исследования (восстановление размеров матки в пределах нормативных значений) и клиническими результатами (исчезновение симптомов заболевания – в 100 % случаев, отсутствие прогрессирования патологического процесса – в 100 % случаев, отсутствие рецидива заболевания – в 100 % случаев, восстановление репродуктивной функции в 30 % случаев и рождение детей – в 22 % случаев).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с тяжелым диффузным аденомиозом, заинтересованным в восстановлении и сохранении своей репродуктивной функции, рекомендовано проведение органосберегающего оперативного лечения – расширенной аденомиомэктомии с трехлоскутной метропластикой по методике Х. Осада.

2. При тяжелом диффузном аденомиозе следует отдать предпочтение лапаротомической аденомиомэктомии «холодным» скальпелем, при которой не происходит термического воздействия и коагуляции при проведении обширной резекции патологически измененных тканей матки, а также требуется сложное наложение большого количества швов, что впоследствии имеет большое значение в случае возможных осложнений беременности и, прежде всего, разрыва матки.

3. В послеоперационном периоде пациенткам с тяжелым диффузным аденомиозом, перенесшим лапаротомическую аденомиомэктомию, рекомендовано проведение долгосрочной медикаментозной терапии в течение 12 месяцев и более, направленной на полноценное восстановление репаративных процессов в матке, а также профилактика прогрессирования заболевания.

4. В послеоперационном периоде схема медикаментозного лечения пациенток с диффузным аденомиозом предусматривает проведение гормональной терапии с последовательным назначением агонистов гонадотропного гормона (в течение первых 6 месяцев) и прогестагенов (в течение последующих 6 месяцев и более), а также препаратов, направленных на регуляцию эпигенетических процессов.

5. В случае ненаступления спонтанной беременности в течение первых 6 месяцев после окончания курса медикаментозного лечения у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, перенесших аденомиомэктомию, для реализации репродуктивной функции целесообразно проведение вспомогательных репродуктивных технологий (с учетом возраста большинства пациенток и длительного анамнеза по бесплодию).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аГнРГ	–	агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов
АМГ	–	антимюллеров гормон
АМК	–	аномальные маточные кровотечения
ВАШ	–	визуальная аналоговая шкала
ВЗОМТ	–	воспалительные заболевания органов малого таза
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	–	вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ	–	гонадотропин-рилизинг-гормоны
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИГХ	–	иммуногистохимическое
ИМТ	–	индекс массы тела
ИППП	–	инфекции, передающиеся половым путем
КЖ	–	качество жизни
КОК	–	комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	–	лютеинизирующий гормон
ЛНГ-ВМС	–	левоноргестрел содержащая спираль
СМПР	–	селективные модуляторы рецепторов прогестерона
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФСГ	–	фолликул стимулирующий гормон
BCL-2	–	маркер апоптоза (B-cell lymphoma-2)
ENP-30	–	Endometriosis Health Profile-30
FSFI	–	The Female Sexual Function Index
Ki-67	–	маркер пролиферации
PBAC	–	Pictorial Blood Loss Assessment Chart
SF-36	–	Health Status Survey
TIAR	–	tissue injure and repair

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллина, Д. И. Ультразвуковая диагностика аденомиоза в парадигме консенсуса Musa 2015 года / Д. И. Абдуллина, Э. И. Садыкова // Белые цветы : материалы X международного молодёжного научного медицинского форума, посвященного 150-летию С. С. Зимницкого, 12–14 апреля 2023 года. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2023. – С. 161.
2. Аденомиоз и бесплодие / А. А. Коваль, А. А. Попов, А. А. Федоров [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 35–41.
3. Аденомиоз и бесплодие. Обзор репродуктивных исходов после оперативного лечения и экстракорпорального оплодотворения / К. Ю. Крылов, Н. Н. Рухляда, Е. И. Бирюкова [и др.] // Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. – 2022. – Т. 22, № 1. – С. 66–73.
4. Аденомиоз и оксидативный стресс. Обоснование комплексного подхода к лечению пациенток репродуктивного возраста / А. И. Давыдов, Р. А. Чилова, В. А. Лебедев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 155–161.
5. Аденомиоз и фертильность: современный взгляд на проблему (обзор литературы) / В. Ф. Беженарь, В. А. Линде, Б. В. Аракелян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 1. – С. 109–118.
6. Аденомиоз как причина бесплодия / В. С. Рудякова, Н. В. Ермолова, Ю. А. Петров [и др.] // Главный врач Юга России – 2021. – № 5 (80). – С. 73–76.
7. Аденомиоз как причина бесплодия: реальная или мнимая связь? / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, М. Б. Хамошина [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. – Т. 11, № 5. – С. 132–138.
8. Аденомиоз. Что изменилось с появлением МКБ-11? / А. И. Давыдов, М. Б. Таирова, Л. М. Михалёва [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 117–125.
9. Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности / Р. И. Габидуллина, А. И. Купцова, Е. А. Кошельникова [и др.] //

Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 55–61.

10. Аденомиоз: от научных открытий к практическим аспектам назначения медикаментозной терапии / М. И. Ярмолинская, М. А. Шалина, А. Р. Хачатурян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 3. – С. 182–190.

11. Аксененко, А. А. Аденомиоз и бесплодие / А. А. Аксененко, А. И. Гус, Н. Г. Мишиева // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 4. – С. 41–47.

12. Альтернативные методы лечения эндометриоза: Ресвератрол и его комбинация с гормонотерапией / Т. А. Макаренко, В. Б. Цхай, Д. Е. Никифорова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 2 (110). – С. 106–108.

13. Аппаратная визуализация аденомиоза и репродуктивные результаты хирургического лечения связанного с аденомиозом бесплодия / К. Ю. Крылов, Н. Н. Рухляда, Е. И. Бирюкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 7. – С. 28–36.

14. Аскарова, З. Аденомиоз: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике / З. Аскарова, А. Рахимова // Естественные науки в современном мире: теоретические и практические исследования. – 2024. – Т. 3, № 5. – С. 18–20.

15. Баринаова, Э. К. Бесплодие ассоциированное с аденомиозом / Э. К. Баринаова // Актуальные вопросы современной науки и практики: материалы всерос. конф., 20 января 2023 г., г. Уфа. – Уфа, 2023. – С. 168–173.

16. Бегалиева, Б. Т. Новое в органосохраняющем лечении аденомиоза / Б. Т. Бегалиева // Мечниковские чтения: всерос. конф. с международным участием, 29 апреля 2021 г., г. Санкт-Петербург. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 24–25.

17. Белоусов, О. Г. Мониторинг лечения аденомиоза матки прогестагенами / О. Г. Белоусов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2022. – Т. 27, № 2. – С. 12–19.

18. Беременность и роды после радикальной аденомиомэктомии и метропластики по методике Хисао Осада у женщин с диффузным аденомиозом, ассоциированным с бесплодием / В. Б. Цхай, Г. Т. Микаиллы, О. В. Костарева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 63–67.

19. Бирюкова, Е. И. Аденомиоз: хирургический подход и репродуктивные исходы / Е. И. Бирюкова, Н. Н. Рухляда, К. Ю. Крылов // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 5. – С. 30–34.

20. Влияние узловой и тяжелой форм диффузного аденомиоза на репродуктивную функцию: обзор репродуктивных исходов оперативных вмешательств и ЭКО / К. Ю. Крылов, Н. Н. Рухляда, Е. И. Бирюкова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 31–42.

21. Возможности органосохраняющего оперативного лечения пациенток с сочетанием диффузного аденомиоза и миомы матки / В. А. Каплунов, В. Б. Цхай, Г. Т. Микаиллы [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 2 (122). – С. 92–97.

22. Восстановление репродуктивной функции у женщины с распространенным диффузно-узловым аденомиозом и лейомиомой матки больших размеров / Т. А. Макаренко, В. Б. Цхай, Д. Е. Галкина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 129–135.

23. Генетические аспекты эндометриоза и аденомиоза: современный взгляд на проблему / Л. В. Адамян, М. В. Кузнецова, Л. Г. Пивазян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29, № 4-2. – С. 14–22.

24. Давыдов, А. И. Субмукозная миома матки в сочетании с аденомиозом. Принципы таргетной терапии в репродуктивном периоде / А. И. Давыдов, В. М. Пашков, М. Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 124–132.

25. Диспареуния как визитная карточка инфильтративных форм эндометриоза / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, Л. М. Михалева [и др.] // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 18–22.

26. Зарипова, А. Ш. Современные возможности диагностики аденомиоза / А. Ш. Зарипова, К. С. Сергиенко // Белые цветы : сб. тезисов 96-й Междунар. студ. науч.-практ. конф., 28-й Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых, 25-й Междунар. медико-историч. конф. студ., 14–15 апреля 2022 года. – Казань : Казанский государственный медицинский университет, 2022. – С. 773–774.

27. Значение окситоцина в патогенезе эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома / М. И. Ярмолинская, В. В. Хобец, Н. Н. Ткаченко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 36–43.
28. Иванова, О. Ю. Иммунологическая коморбидность аденомиоза и возможности ее коррекции / О. Ю. Иванова, А. А. Конопля, О. В. Телегина // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 79–89.
29. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с аденомиозом, сопровождающимся синдромом тазовой боли / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина [и др.] // Гинекология. – 2018. – № 6. – С. 77–80.
30. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни пациенток с узловым и диффузным аденомиозом / А. А. Горпенко, В. Д. Чупрынин, Т. Ю. Смольнова [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 13. – С. 68–76.
31. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза / К. М. Джамалутдинова, И. Ф. Казаченко, А. И. Щеголев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 86–94.
32. Клиническая характеристика женщин репродуктивного возраста с миомой матки в сочетании с аденомиозом / Ю. В. Кухарчик, Л. В. Гутикова, И. В. Кухарчик [и др.] // Актуальные проблемы медицины : материалы итоговой науч.-практ. конф., 24 янв. 2020 г., г. Гродно. – Гродно, 2020. – С. 388–390.
33. Клинический опыт длительного использования препарата визанна при лечении тяжелой формы аденомиоза в сочетании с соматической патологией и соматоформной дисфункцией / В. А. Пушкарь, И. С. Мицура, В. Н. Муранова [и др.] // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: материалы всерос. конф., 18 сентября 2020 г., г. Хабаровск. – Хабаровск, 2020. – С. 102–105.
34. Козаченко, И. Ф. Восстановление репродуктивной функции у больных аденомиозом после проведения органосохраняющих операций / И. Ф. Козаченко, Л. В. Адамян // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – Т. 8, № 2 (28). – С. 59–66.
35. Крылов, К. Ю. Использование трипторелина в дозировке 11, 25 в качестве предоперационной подготовки при симптомной миоме матки и

аденомиозе / К. Ю. Крылов, А. Д. Демидов, Е. Е. Куц // Global Reproduction. – 2021. – № 2. – С. 82–85.

36. Малышева, О. В. Генетические детерминанты аденомиоза / О. В. Малышева, М. И. Ярмолинская // Акушерство и гинекология. – 2023. – Т. 4. – С. 20–27.

37. Манукян, Л. М. Клинико-морфологическая оценка пациенток с аденомиозом: собственные данные / Л. М. Манукян, К. С. Маилова, А. А. Степанян // Проблемы репродукции. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 130–135.

38. Могильная, Г. М. Переходная зона матки и аденомиоз / Г. М. Могильная, И. И. Куценко, А. Н. Симовоник // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 108–117.

39. Муж, Е. А. Возможности гистероскопической верификации бессимптомного течения аденомиоза / Е. А. Муж // Молодежная наука и современность : материалы всерос. конф., 23–24 апреля 2020 г., г. Курск. – Курск, 2020. – С. 52–54.

40. Опыт длительного применения диеногеста для лечения аденомиоза / О. Б. Калинкина, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 92–99.

41. Опыт органосохраняющего оперативного лечения женщин с диффузной формой аденомиоза III-IV стадии / А. А. Горпенко, В. Д. Чупрынин, А. В. Асатурова [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 7. – С. 552–557.

42. Орехова, Е. К. Механизмы развития аденомиоза / Е. К. Орехова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 4. – С. 73–82.

43. Особенности УЗИ, МРТ и гистероскопической картины в диагностике аденомиоза в подростковом возрасте / М. Н. Алексеева, Е. П. Хашченко, Е. В. Уварова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2024. – Т. 20, № 1 (102). – С. 5–18.

44. Патогенез аденомиоза и его влияние на фертильность в свете иммунологических изменений: обзор литературных данных / В. В. Лихачева, О. В. Азарова, Л. В. Ренге [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. –

2024. – Т. 9, № 3. – С. 130–139.

45. Певнева, М. П. Особенности овариального резерва при различных формах эндометриоза / М. П. Певнева, Д. Т. Дьяченко // *Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье: материалы всерос. конф.*, 22 апреля 2023 г., г. Санкт-Петербург. – Санкт-Петербург, 2023– С. 445–446.

46. Перспективы сочетанного применения транс-ресвератрола и индол-3-карбинола при эндометриозе / М. И. Ярмолинская, М. А. Шалина, А. К. Беганова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – № 4. – С. 14–24.

47. Подготовительное лечение перед экстракорпоральным оплодотворением и его эффективность при диффузном аденомиозе / А. А. Аксененко, А. И. Гус, Н. Г. Мишиева [и др.]. // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 7. – С. 113–120.

48. Рецептивный статус эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с диффузной и узловой формами аденомиоза / Л. М. Михалева, А. А. Соломатина, П. Д. Исмаилова [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 6–15.

49. Роль доплерометрии в дифференциальной диагностике аденомиоза и миомы матки у молодых женщин / Н. Муратова, З. Ходжаева, С. Абдурахманова [и др.] // *in Library*. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 66–68.

50. Роль хронического эндометрита в аспекте привычного невынашивания беременности у пациенток с аденомиозом / Е. И. Кравцова, И. Н. Лукошкина, Л. Б. Мирошниченко [и др.] // *Медицинский вестник Юга России*. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 36–43.

51. Современные возможности ультразвуковой диагностики аденомиоза / В. Б. Цхай, Г. Т. Микаиллы, А. А. Журкина [и др.] // *Астраханский медицинский журнал*. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 27–35.

52. Современные методы диагностики аденомиоза: систематический обзор / Л. В. Адамян, А. Д. Соколов, Д. С. Аветисян [и др.]. // *Russian Journal of Human Reproduction*. – 2023. – Т. 29, № 3. – С. 81–90.

53. Современные подходы к выполнению органосохраняющих операций

при аденомиозе / А. С. Молотков, М. И. Ярмолинская, А. А. Ципурдеева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т. 72, № 3. – С. 95–103.

54. Тазовая боль и аденомиоз-опасный тандем / М. Р. Оразов, Л. Р. Токтар, П. А. Семёнов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 110–116.

55. Узловой аденомиоз больших размеров, осложненный тяжелой анемией. Принципы органосберегающего лечения / Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 152–158.

56. Ультразвуковое исследование с контрастированием в диагностике аденомиоза / А. Н. Сенча, А. С. Аракелян, А. Г. Быков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 115–121.

57. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения у женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, В. Е. Радзинский [и др.] // Гинекология. – 2023. – Т. 25, № 3. – С. 367–370.

58. Хирургический опыт операций по поводу аденомиоза и оценка репродуктивных исходов / В. Ф. Беженарь, К. Ю. Крылов, Т. А. Макаренко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 2. – С. 79–86.

59. Целесообразность длительной гормональной терапии эндометриоза после хирургического лечения / В. Ф. Беженарь, С. Ю. Круглов, Н. С. Кузьмина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 4. – С. 134–142.

60. Цхай, В. Б. Аденомиоз. Контраверсии современности. Боли. Кровотечения. Бесплодие / В. Б. Цхай / под ред. В. Е. Радзинского. – Москва : Status Praesens, 2020. – 208 с.

61. Цхай, В. Б. Клиническое наблюдение повторных родов у женщины, перенесшей аденомиомэктомию по методике Осада / В. Б. Цхай, А. А. Бакунина, Г. Т. Микаиллы // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2024. – Т. 12, № 2 (44). – С. 80–85.

62. Цхай, В. Б. Комбинированная модифицированная двухэтапная

операция Осада-Штрассмана у пациентки с тяжелой сочетанной патологией (двурогой маткой-полная форма, диффузным аденомиозом и глубоким инфильтративным эндометриозом) / В. Б. Цхай, Г. Т. Микаиллы, А. А. Андреева // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 8. – С. 163–169.

63. Шалина, М. А. Новые возможности дифференциальной диагностики миомы матки и узловой формы аденомиоза на основании комплексной ультразвуковой оценки / М. А. Шалина, С. В. Нагорнева, М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 5. – С. 75–84.

64. Шалина, М. А. Современные возможности диагностики аденомиоза / М. А. Шалина, М. И. Ярмолинская, Е. И. Абашова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 1. – С. 73–80.

65. Шейхова, Х. К. Патоморфологические особенности маточных кровотечений при аденомиозе матки / Х. К. Шейхова // Multidisciplinary Journal of Science and Technology. – 2024. – Т. 4, № 4. – С. 66–69.

66. Шрамко, С. В. Предикция аденомиоза у больных с миомой матки / С. В. Шрамко, А. Е. Власенко, М. А. Сабанцев // Гинекология. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 48–53.

67. Эндометриоз. Клинические рекомендации. – Москва : Российское общество акушеров-гинекологов, 2024. – 55 с.

68. Эседова, А. Э. Хроническая тазовая боль при аденомиозе. Методы лечения / А. Э. Эседова, А. М. Меджидова // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 4. – С. 44–47.

69. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола / А. З. Хашукоева, С. А. Хлынова, И. Ю. Ильина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 65–69.

70. Эффективность лечения бесплодия методом ЭКО при внутреннем эндометриозе (аденомиозе) / А. А. Аксененко, М. Х. Ибрагимова, А. А. Гависова [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 120–125.

71. Эффективность применения внутриматочной левоноргестрел системы в качестве монотерапии сочетанной патологии эндо – и миометрия у пациентов

молодого и среднего возраста / М. И. Дедуль, Н. С. Дейкало, О. И. Прусакова [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы всерос. конф., 28–29 января 2021 г., г. Витебск. – Витебск, 2021. – С. 179–181.

72. Ярмолинская, М. И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М. И. Ярмолинская, Э. К. Айламазян. – Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2017. – 615 с.

73. Ярмолинская, М. И. Новые возможности ультразвуковой диагностики и современная стратегия медикаментозной терапии аденомиоза / М. И. Ярмолинская, М. А. Шалина, С. В. Нагорнева // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 6. – С. 101–108.

74. A new trick for an old dog: the application of mifepristone in the treatment of adenomyosis / X. Che, J. Wang, J. He [et al.] // Journal of cellular and molecular medicine. – 2020. – Vol. 24 (2). – P. 1724–1737.

75. Abbott, J. A. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A) – pathogenesis, diagnosis, and management / J. A. Abbott // Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. – 2017. – Vol. 40. – P. 68–81.

76. Adenomyosis: diagnóstico / J. L. Brun, X. Ah-Kit, J. M. Levallant [et al.] // EMC-Ginecología-Obstetricia. – 2023. – Vol. 59 (2). – P. 1–13.

77. Adenomyosis and fertility-sparing surgery: A literature appraisal / G. Pecorella, M. P. Nigdelis, R. Sparic [et al.] // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2024. – Т. 166 (2). – С. 512–526.

78. Adenomyosis and infertility – review of medical and surgical approaches / M. Szubert, E. Koziróg, O. Olszak [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2021. – Vol. 18 (3). – P. 1235.

79. Adenomyosis and infertility / G. Moawad, M. H. Kheil, J. M. Ayoubi [et al.] // Journal of assisted reproduction and genetics. – 2022. – Vol. 39 (5). – P. 1027–1031.

80. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006–2015 / O. Yu, R. Schulze-Rath, J. Grafton [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 223 (1). – P. 1–94.

81. Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles / M. Bourdon, J. Oliveira, L. Marcellin [et al.] // *Human reproduction* (Oxford, England). – 2021. – Vol. 36 (2). – P. 349–357.

82. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment / A. Pontis, M. N. D'alterio, S. Pirarba [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2016. – Vol. 32 (9). – P. 696–700.

83. Adenomyosis: an updated review on diagnosis and classification / G. Moawad, A. Fruscalzo, Y. Youssef [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – T. 12 (14). – C. 4828.

84. Adenomyosis: diagnosis and management / S. Schrager, L. Yogendran, C. M. Marquez [et al.] // *American Family Physician*. – 2022. – Vol. 105 (1). – P. 33–38.

85. Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis : seminars in reproductive medicine / J. Zhai, S. Vannuccini, F. Petraglia [et al.] // *Thieme Medical Publishers, Inc.* – 2020. – Vol. 38 (02/03). – P. 129–143.

86. Aggarwal, H. Unnecessary hysterectomies among premenopausal women in developed and developing countries: a critical review of steps taken to improve Women's health / H. Aggarwal, H. Aggarwal, A. Wanjari // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15 (12).

87. Alcalde, A. M. Adenomyosis. Una gran desconocida: «¿Qué debemos saber»? / A. M. Alcalde, M. A. Martínez-Zamora, F. Carmona // *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. – 2021. – Vol. 48 (2). – P. 184–189.

88. Analysis of menstrual effluent: diagnostic potential for endometriosis / L. A. Warren, A. Shih, S. M. Renteira [et al.] // *Molecular Medicine*. – 2018. – Vol. 24 (1). – P. 1–12.

89. Andreeva, E. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia / E. Andreeva, Y. Absatarova // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2020. – Vol. 151 (3). – P. 347–354.

90. Baboo, K. D. Progress on medical treatment in the management of adenomyosis / K. D. Baboo, Z. Chen, X. Zhang // *Journal of Zhejiang University. Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 48 (2). – P. 142–147.

91. Borini, A. Gonadotropin-releasing hormone antagonist linzagolix: possible treatment for assisted reproduction patients presenting with adenomyosis and endometriosis? / A. Borini, G. Coticchio // *Fertil Steril.* – 2020. – Vol. 114 (3). – P. 517–518.
92. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis / D. S. Park, M. L. Kim, T. Song [et al.] // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2015. – Vol. 54 (4). – P. 412–415.
93. Compare the efficacy of dienogest and the levonorgestrel intrauterine system in women with adenomyosis / W. Guo, Y. Lin, S. Hu [et al.] // *Clinical therapeutics.* – 2023. – Vol. 45 (1). – P. 973–976.
94. Comparison of dienogest versus combined oral contraceptive pills in the treatment of women with adenomyosis: A randomized clinical trial / A. I. Hassanin, A. A. Youssef, A. M. Yousef [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* – 2021. – Vol. 154 (2). – P. 263–269.
95. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure / M. J. Harmsen, T. Van den Bosch, R. A. De Leeuw [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2022. – Vol. 60 (1). – P. 118–131.
96. Cope, A. G. Current and future medical therapies for adenomyosis : seminars in reproductive medicine./ A. G. Cope, A. J. Ainsworth, E. A. Stewart // *Thieme Medical Publishers, Inc.* – 2020. – Vol. 38 (2-03). – P. 151–156.
97. Current and prospective treatment of adenomyosis / F. I. Sharara, M. H. Kheil, A. Feki [et al.] // *Journal of clinical medicine.* – 2021. – Vol. 10 (15). – P. 1–13.
98. Current medical therapy for adenomyosis: from bench to bedside / A. Etrusco, F. Barra, V. Chiantera [et al.] // *Drugs.* – 2023. – Vol. 83 (17). – P. 1595–1611.
99. Deep Infiltrating Endometriosis and Adenomyosis: Implications on Pregnancy and Outcome / T. M. Gruber, L. Ortlieb, W. Henrich [et al.] // *Journal of clinical medicine.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 157–160.
100. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The

Endometriosis Health Profile-30 / G. Jones, S. Kennedy, A. Barnard [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2001. – Vol. 98 (2). – P. 258–264.

101. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach / C. Chapron, S. Vannuccini, P. Santulli [et al.] // *Human reproduction update*. – 2020. – Vol. 26 (3). – P. 392–411.

102. Diagnostic steps in adenomyosis – an updated review / G. Crigoriu, R. E. Bohiltea, T. A. Georgescu [et al.] // *Romanian Medical Journal*. – 2021. – Vol. 68 (6). – P. 60–65.

103. Dienogest treatment improves quality of life in women with endometriosis / S. Luisi, F. Parazzini, S. Angioni [et al.] // *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. – 2015. – Vol. 7 (4). – P. 124–128.

104. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis / S. Irungu, D. Marvelos, J. Worthington [et al.] // *Clinical Proteomics*. – 2019. – Vol. 16 (14). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12014-019-9235-3>.

105. Donnez, J. Uterine adenomyosis: from disease pathogenesis to a new medical approach using GnRH antagonists / J. Donnez, C. A. Stratopoulou, M. M. Dolmans // *International journal of environmental research and public health*. – 2021. – Vol. 18 (19). – P. 9941.

106. Donnez, O. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (linzagolix): A new therapy for uterine adenomyosis / O. Donnez, J. Donnez // *Fertility and sterility*. – 2020. – Vol. 114 (3). – P. 640–645.

107. Effect of mifepristone vs placebo for treatment of adenomyosis with pain symptoms: a randomized clinical trial / X. Che, J. Wang, W. Sun [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2023. – Vol. 6 (6). – P. 23–36.

108. Efficacy of multiple microwave endometrial ablation technique for menorrhagia resulting from adenomyosis / K. Nakamura, K. Nakayama, M. Ishikawa [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2015. – Vol. 41 (11). – P. 1769–1772.

109. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine device is associated with different subtypes of adenomyosis: a retrospective study / S. Chen, J. Wang,

W. Sun [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 8 (21). DOI:10.21037/atm-20-3420.

110. Endometriotic pain is associated with adenomyosis but not with the compartments affected by deep infiltrating endometriosis / M. F. Perelló, M. Á. Martínez-Zamora, X. Torres [et al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. – 2017. – Vol. 82 (3). – P. 240–246.

111. Epidemiological characteristics of suspected adenomyosis in the Chinese physical examination population: a nested case-control study / Y. Huang, X. Su, K. Chen [et al.] // *BMJ open*. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 44–48.

112. Evaluating the safety of dienogest in women with adenomyosis: a retrospective analysis / N. Ono, R. Asano, K. Nagai [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2021. – Vol. 47 (4). – P. 1433–1440.

113. Evaluation of pharmacological interventions in the management of adenomyosis: a systematic review / K. K. Rathinam, J. J. Abraham, H. Preethy S. [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2022. – Vol. 78 (4). – P. 531–545.

114. Fawzy, M. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial / M. Fawzy, Y. Mesbah // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2015. – Vol. 292 (6). – P. 1267–1271.

115. Fertility-sparing surgery for diffuse adenomyosis: A narrated, stepwise approach to the Osada procedure / C. Lu, C. Corbett, J. E. Elliott [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2022. – Vol. 118 (3). – P. 588–590.

116. Fertility-sparing treatment of adenomyosis in patients with infertility: a systematic review of current options / T. P. Rocha, M. P. Andres, G. M. Borrelli [et al.] // *Reproductive sciences*. – 2018. – Vol. 25 (4). – P. 480–486.

117. Focal adenomyosis is associated with primary infertility / M. Bourdon, M. D. Pietro Santulli, J. Oliveira [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2020. – Vol. 114 (6). – P. 1271–1277.

118. Focal adenomyosis of the outer myometrium and deep infiltrating endometriosis severity / L. Marcellin, P. Santulli, M. Bourdon [et al.] // *Fertility and*

Sterility. – 2020. – Vol. 114 (4). – P. 818–827.

119. Grimbizis, G. F. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis / G. F. Grimbizis, T. Mikos, B. Tarlatzis // Fertility and sterility. – 2014. – Vol. 101 (2). – P. 472–487.

120. Guideline No. 437: diagnosis and management of adenomyosis / E. S. Dason, M. Maxim, A. Sanders [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2023. – Vol. 45 (6). – P. 417–429.

121. Guo, S. W. Cracking the enigma of adenomyosis: an update on its pathogenesis and pathophysiology / S. W. Guo // Reproduction (Cambridge, England). – 2022. – Vol. 164 (5). – P. 101–121.

122. Guo, S. W. The pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis / S. W. Guo // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9. (2). – P. 485.

123. Higher risk of anxiety and depression in women with adenomyosis as compared with those with uterine leiomyoma / N. Li, M. Yuan, Q. Li [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – P. 26–38.

124. Impact of adenomyosis on women's psychological health and work productivity: A comparative cross-sectional study / A. M. Alcalde, M. A. Martinez-Zamora, M. Gracia [et al.] // Journal of Women's Health. – 2021. – Vol. 30 (11). – P. 1653–1659.

125. Integrated Eutopic Endometrium and non-depleted serum quantitative proteomic analysis identifies candidate serological markers of endometriosis / A. Manousopoulou, M. Hamdan, M. Fotopoulos [et al.] // PROTEOMICS–Clinical Applications. – 2019. – Vol. 13 (3). – P. 1–8.

126. Inter-rater agreement for diagnosing adenomyosis using magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography / J. K. Andersson, R. P. Mucelli, M. Duexolm [et al.] // Diagnostics. – 2023. – Vol. 13 (13). – P. 2193.

127. Jm, H. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart / H. Jm // Br J Obstet gynecol. – 1990. – Vol. 97 (8). – P. 734–739.

128. Kinkel, K. Benign disease of the uterus / K. Kinkel, S. M. Ascher, C. Reinhold // Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018–2021: Diagnostic Imaging–

IDKD Book. – 2018. – Vol. 1. – P. 21–33.

129. Kobayashi, H. A classification proposal for adenomyosis based on magnetic resonance imaging / H. Kobayashi, S. Matsubara // Gynecologic and obstetric investigation. – 2020. – Vol. 85 (2). – P. 118–126.

130. Kobayashi, H. Molecular targets for nonhormonal treatment based on a multistep process of adenomyosis development / H. Kobayashi // Reproductive Sciences. – 2023. – Vol. 30 (3). – P. 743–760.

131. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis / K. Neriishi, T. Hirata, S. Fukuta [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2018. – Vol. 44 (8). – P. 1439–1444.

132. Mechanism study of Cinnamomi ramulus and Paris polyphylla Sm. drug pair in the treatment of adenomyosis by network pharmacology and experimental validation / K. Zhang, Z. Zhou, C. Wang [et al.] // Evidence Based Complementary and Alternative Medicine. – 2022. Vol. 1. – P. 1–14.

133. Mechanisms and pathogenesis of adenomyosis / M. Rossi, S. Vannicini, T. Capezzuoli [et al.] // Current Obstetrics and Gynecology Reports. – 2022. – Vol. 11 (2). – P. 95–102.

134. Mifepristone inhibited the expression of B7-H2, B7-H3, B7-H4 and PD-L2 in adenomyosis / X. Qin, W. Sun, C. Wang [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 1–11.

135. Mitigating the economic burden of GnRH agonist therapy for progestogen-resistant endometriosis: why not? / P. Vercellini, V. Bandini, L. Buggio [et al.] // Human Reproduction Open. – 2023. – Vol. 2. – P. 138–145.

136. Munro, M. G. Classification and reporting systems for adenomyosis / M. G. Munro // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2020. – Vol. 27 (2). – P. 296–308.

137. Munro, M. G. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions / M. G. Munro, G. Malcolm // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2018. – Vol. 143 (3). – P. 393–408.

138. Non-invasive imaging techniques for diagnosis of pelvic deep endometriosis and endometriosis classification systems: An International Consensus Statement / G. Condous, B. Gerges, I. Thomassin-Naggara [et al.] // *Human Reproduction Open*. – 2024. – Vol. 3. – P. 129–144.

139. Nonsurgical management of adenomyosis: an overview of current evidence / A. Lazaridis, A. L. Grammatas, S. Spencer [et al.] // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 34 (5). – P. 315–523.

140. Orlov, S. Prevalence of endometriosis and adenomyosis at transvaginal ultrasound examination in symptomatic women / S. Orlov, L. Jokubkiene // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 101 (5). – P. 524–531.

141. Osada, H. Adenomyomectomy by uterine muscle flap method. Clinical outcome and investigation of the preventive effect on uterine rupture / H. Osada, M. Nagaishi, S. Teramoto // *J Obstet Gynecol (Tokyo)*. – 2017. – Vol. 84. – P. 1303–1315.

142. Osada, H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach / H. Osada // *Fertility and sterility*. – 2018. – Vol. 109 (3). – P. 406–417.

143. Osuga, Y. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study / Y. Osuga, H. Fujimoto-Okabe, A. Hagino // *Fertility and sterility*. – 2017. – Vol. 108 (4). – P. 673–678.

144. Pathology and pathogenesis of adenomyosis : Seminars in reproductive medicine / M. F. Antero, A. Ayhan, J. Segars [et al.] // Thieme Medical Publishers, Inc. – 2020. – Vol. 38 (2). – P. 108–118.

145. Pharmacological treatment for symptomatic adenomyosis: a systematic review / C. L. Benetti-Pinto, T. A. A. De Mira, D. A. Yela [et al.] // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2019. – Vol. 41. – P. 564–574.

146. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery / I. Chen, V. B. Veth, A. J. Choudhry [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – Vol. 11 (11). DOI:10.1002/14651858.CD003678.pub

147. Prevalence, incidence, and treatment trends of adenomyosis in South Korean women for 15 years: A national population-based study / J. H. Park, K. H. Chae,

S. Kim [et al.]. // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2024. – Vol. 167 (1). – P. 197–205.

148. Radical Surgery for Endometriosis: Analysis of Quality of Life and Surgical Procedure / C. M. De la Hera-Lazaro, J. L. Muñoz-González, R. O. Perez [et al.] // Clin Med Insights Womens Health. – 2016. – № 9. – P. 7–11.

149. Recurrence of uterine adenomyosis after administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and the efficacy of dienogest / T. Matsushima, S. Akira, K. Yoneyama [at al.] // Gynecological Endocrinology. – 2020. – Vol. 36 (6). – P. 521–524.

150. Rodriguez, M. B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding / M. B. Rodriguez, A. Lethaby, C. Farquhar // Cochrane database of systematic reviews. – 2019. – №. 9. – P. 1–105.

151. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis / S. Vannuccini, S. Luisi, C. Tosti [et al] // Fertility and sterility. – 2018. – Vol. 109 (3). – P. 398–405.

152. Schweppe, K. W. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis / K. W. Schweppe // Maturitas. – 2009. – Vol. 65 – P. S23–S27.

153. Sonographic features of adenomyosis correlated with clinical symptoms and intraoperative findings: a case–control study / B. Haj Hamoud, M. Kasoha, M. Sillem [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2023. – Vol. 307 (6). – P. 1883–1889.

154. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis / H. Osada, S. Silber, T. Kakinuma [et al.] // Reproductive biomedicine online. – 2011. – Vol. 22 (1). – P. 94–99.

155. Tellum, T. Noninvasive diagnosis of adenomyosis: a structured review and meta-analysis of diagnostic accuracy in imaging / T. Tellum, S. Nygaard, M. Lieng // Journal of minimally invasive gynecology. – 2020. – Vol. 27 (2). – P. 408–418.

156. Thabet, A. A. E. M. Effect of pulsed high-intensity laser therapy on pain, adhesions, and quality of life in women having endometriosis: a randomized controlled trial / A. A. E. M. Thabet, M. A. Alshehri // Photomedicine and laser surgery. – 2018. – Vol. 36 (7). – P. 363–369.

157. The effect of letrozole combined with dydrogesterone for endometriosis in China: a meta-analysis / S. Sun, H. Zhang, P. Zhong [et al.] // *BioMed Research International*. – 2021. – Vol. 10 (21). – P. 4878.

158. The new application of mifepristone in the relief of adenomyosis-caused dysmenorrhea / X. Che, J. Wang, J. He [et al.] // *International journal of medical sciences*. – 2020. – Vol. 17 (2). – P. 224–233.

159. The present and the future of medical therapies for adenomyosis: a narrative review / G. Moawad, Y. Youssef, A. Fruscalzo [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12 (19). – P. 30–36.

160. The treatment of complementary and alternative medicine on female infertility caused by endometrial factors / J. Lin, H. Ma, H. Li [at al.] // *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2022. – Vol. 1 – P. 1–30.

161. There is no significant correlation of adenomyosis with benign, premalignant and malignant gynecological pathologies. Retrospective study on 647 specimens / M. Matalliotakis, M. I. Zervou, C. Mataliotaki [et al.] // *Ginekologia Polska*. – 2022. – Vol. 93 (6). – P. 467–472.

162. Treatment of symptomatic adenomyosis with the levonorgestrel releasing intrauterine system / L. Li, J. Leng, S. Jia [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2019. – Vol. 146 (3). – P. 357–363.

163. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility / I. Soave, J. M. Wenger, N. Pluchino [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2018. – Vol. 34 (5). – P. 839–849.

164. Tskhay, V. Operation, hormone therapy and recovery of the patients with severe forms of adenomyosis / V. Tskhay, A. E. Schindler, G. Mikailly // *Gynecological Endocrinology*. – 2018. – Vol. 34 (8). – P. 647–650.

165. Ulipristal acetate improves clinical symptoms in women with adenomyosis and uterine myomas / M. Gracia, M. Alcalà, J. Ferreri [et al.] // *Journal of minimally invasive gynecology*. – 2018. – Vol. 25 (7). – P. 1274–1280.

166. Ulipristal acetate in adenomyosis / M. Gonçalves-Henriques, A. de Pinho, M. Freixo [et al.] // *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. – 2022. – Vol. 11 (4).

– P. 198–202.

167. Upson, K. Epidemiology of adenomyosis / K. Upson, S. A. Missmer // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2020. – Vol. 38 (2-03). – P. 89–107.

168. Uterine-sparing surgery for adenomyosis and/or adenomyoma / H. C. Horng, C. H. Chen, C. Y. Chen [et al.] // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol. 53 (1). – P. 3–7.

169. Value of strain-ratio elastography in the diagnosis and differentiation of uterine fibroids and adenomyosis / V. Săsăran, S. Turdean, M. Gliga [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2021. – Vol. 11 (8). – P. 824.

170. Vannuccini, S. Recent advances in understanding and managing adenomyosis / S. Vannuccini, F. Petraglia // *F1000Research*. – 2019. – Vol. 8. – P. 1–10.

171. VP63. 02: Incidence of adenomyosis and correlation between symptoms, ultrasound images, surgical findings and pathological analysis / J. S. Saúco, E. Cabezas, M. Anton [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol. 56. – P. 349–349.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Классификация аденомиоза по А. Hashimoto et al., 2018 С. 16
2. Рисунок 2 – Ультразвуковые критерии аденомиоза: А – шаровидная матка; Б – асимметрия стенок матки; В – неоднородная структура миометрия; Г – линейная исчерченность; Д – интрамиометриальные кисты; Е – гиперэхогенный узел в толще миометрия. С. 27
3. Рисунок 3 – Диффузный аденомиоз: Т2-сагиттальная томограмма. Утолщение соединительной зоны в виде гипоехогенного сигнала с точечными гиперинтенсивными миометриальными очагами (отмечено стрелкой) С. 29
4. Рисунок 4 – Дизайн исследования. С. 54
5. Рисунок 5 – Шкала РВАС (Pictorial Blood Loss Assessment Chart). . . С. 56
6. Рисунок 6 – Этапы операции. С. 61
7. Рисунок 7 – Визуально-аналоговая шкала. С. 64
8. Рисунок 8 – Распределение методов контрацепции среди пациенток с аденомиозом (%). С. 72
9. Рисунок 9 – Сочетание аденомиоза и миомы матки. С. 74
10. Рисунок 10 – Частота случаев гинекологических заболеваний у пациенток с диффузным аденомиозом (%). С. 74
11. Рисунок 11 – Частота случаев экстрагенитальных заболеваний в основной группе обследуемых пациенток, (%). С. 75
12. Рисунок 12 – Частота случаев использования различного гормонального лечения до операции (%). С. 77
13. Рисунок 13 – Эхографическое изображение матки при диффузном аденомиозе: А – измерение переходно-соединительной зоны; Б – изображение матки в поперечной плоскости, В – изображение матки в сагиттальной плоскости. С. 80
14. Рисунок 14 – МРТ снимок пациентки с диффузным аденомиозом

- III степени: ассиметричное утолщение стенок матки, понижение интенсивности сигнала миометрия с гиперинтенсивными включениями: А – продольный срез, Б – поперечный срез. С. 81
15. Рисунок 15 – Этапы операции аденомиомэктомии по методике Х. Осада (собственные снимки): А – вид матки у пациентки с диффузным аденомиозом; Б – этап разреза матки в сагиттальной плоскости с вскрытием полости матки; В – ушивание полости матки после резекции аденомиозной ткани; Г – закрытие дефекта миометрия первым мышечно-серозным лоскутом; Д – закрытие дефекта миометрия вторым мышечно-серозным лоскутом; Е – закрытие дефекта миометрия третьим мышечно-серозным лоскутом. С. 82
16. Рисунок 16 – Динамика дисменореи (по шкале ВАШ) у пациенток с диффузным аденомиозом до и после оперативного лечения. С. 85
17. Рисунок 17 – Макроскопическая картина удаленных тканей аденомиоза. С. 90
18. Рисунок 18 – Аденомиоз матки, железы эндометрия с окружающей их стромой в миометрии 10×10 . Окраска гематоксилин и эозин. . . С. 91
19. Рисунок 19 – Динамика сексуальной дисфункции у пациенток с аденомиозом по опроснику «Индекс женской сексуальной функции (ИЖСф) FSFI (The Female Sexual Function Index, FSFI) до и после операции». С. 98
20. Рисунок 20 – Вид матки пациентки во время операции кесарева сечения (отмечается наличие умеренно выраженного спаечного процесса). Третье вхождение (2 предыдущих лапаротомических операции). С. 101
21. Рисунок 21 – Интраоперационный вид матки во время первой операции кесарева сечения в 2015 г. Фрагменты первой операции кесарева сечения: А – передняя стенка матки; Б – задняя стенка матки; В – правая боковая стенка матки с маточной трубой и

	отсутствием яичника.	С. 102
22.	Рисунок 22 – Интраоперационный вид матки при повторной беременности: А – полный гистопатический разрыв по задней стенке матки; Б – ушитый разрыв матки; В – передняя стенка матки после перетонизации пузырно-маточной складкой	С. 103
23.	Рисунок 23 – Угрожающий разрыв матки. Маточные аневризмы. Фрагменты операции кесарева сечения: А – большая маточная аневризма, врастание плаценты; Б – вид матки после иссечения маточной аневризмы; В и Г – виды матки после проведения метропластики.	С. 104
24.	Рисунок 24 – Интраоперационно: вид матки во время кесарева сечения после извлечения плода.	С. 107
25.	Рисунок 25 – Алгоритм оперативного и послеоперационного медикаментозного лечения диффузного аденомиоза.	С. 109
26.	Рисунок 26 – Схема медикаментозной терапии в послеоперационном периоде у пациенток с аденомиозом (планирующих беременность) (А – гестагенный компонент Диеногест, Б – дидрогестерон).	С. 111
27.	Рисунок 27 – Схема медикаментозной терапии в послеоперационном периоде у пациенток с аденомиозом позднего репродуктивного возраста.	С. 112
28.	Таблица 1 – Нормативы содержания гормонов в крови, разработанные в лаборатории КГБУЗ «КККЦОМД».	С. 58
29.	Таблица 2 – Нормативы содержания гормонов в крови, разработанные в лаборатории КГБУЗ «КККЦОМД».	С. 58
30.	Таблица 3 – Нормативы содержания СА-125 в крови, разработанные в лаборатории КГБУЗ «КККЦОМД».	С. 58
31.	Таблица 4 – Бальная шкала FSFI.	С. 68
32.	Таблица 5 – Особенности менструального цикла у пациенток, включенных в исследование (n = 92).	С. 71

33.	Таблица 6 – Частота бесплодия у всех пациенток, n = 92.	С. 73
34.	Таблица 7 – Данные о частоте и степени тяжести анемии у пациенток с аденомиозом (n = 62).	С. 76
35.	Таблица 8 – Длительность заболевания аденомиозом с момента установления диагноза до момента операции (n = 62).	С. 76
36.	Таблица 9 – Эффективность медикаментозного лечения аденомиоза (n = 27).	С. 78
37.	Таблица 10 – Уровень половых гормонов (n = 92).	С. 79
38.	Таблица 11 – Характеристика интраоперационных показателей у пациенток с диффузным аденомиозом (n = 62).	С. 81
39.	Таблица 12 – Характеристика менструального цикла (n = 92).	С. 85
40.	Таблица 13 – Уровень гемоглобина, г/л (n = 92).	С. 86
41.	Таблица 14 – Объём матки, см ³ (n = 92).	С. 87
42.	Таблица 15 – Уровень гормонов (n = 92).	С. 87
43.	Таблица 16 – Уровень СА-125, Ед/мл (n = 92).	С. 89
44.	Таблица 17 – Результаты ИГХ исследования.	С. 91
45.	Таблица 18 – Оценка качества жизни у пациенток по опроснику «SF-36 Health Status Survey» до и после операции, n = 92.	С. 94
46.	Таблица 19 – Оценка качества жизни у пациенток с аденомиозом по опроснику «ЕНР-30» до и после операции, n = 62.	С. 96
47.	Таблица 20 – Репродуктивные исходы после органосохраняющего оперативного лечения пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом.	С. 100
48.	Таблица 21 – Акушерские и перинатальные исходы у пациенток перенесших аденомиомэктомию.	С. 101