

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

УДК: 618.14-006.36:618.145-007.415-07-08

Абдурахманова Ситора Ибрагимовна

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СОЧЕТАННЫХ ФОРМ МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА У
ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора философии (PhD) по медицинским наукам

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Бабаджанова Г.С.

Ташкент 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА, ХАРАКТЕР РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)	15
1.1. Проблемы этиологии и патогенеза сочетанной формы миомы матки и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста.....	15
1.2. Иммунологические аспекты развития и морфологические варианты миомы и аденомиоза.....	21
1.3. Современные методы диагностики сочетанной формы миомы матки и аденомиоза.....	27
1.3.1. Диагностическая значимость онкомаркеров при миоме и аденомиозе.....	27
1.3.2. Роль ультразвукового исследования органов малого таза при сочетанной форме миомы матки и аденомиоза	29
1.3.3. Эхографические особенности ультразвукового исследования при миоме матки	33
1.3.4. Цветовая доплерометрия в диагностике сочетанной формы миомы и аденомиоза.....	35
1.3.5. Дополнительные методы обследования сочетанной патологии миомы матки и аденомиоза.....	38
1.3.6. Дифференциальная диагностика миомы матки и аденомиоза	39

1.4. Консервативное лечение сочетанной формы миомы матки и аденомиоза.....	40
1.4.1. Консервативные методы лечения миомы матки.....	43
1.5. Современные хирургические методы лечения сочетанной формы миомы матки и аденомиоза.....	47
1.5.1. Другие малоинвазивные методы лечения миомы матки и аденомиоза.....	49
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ФОРМЫ МИОМЫ И АДЕНОМИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.....	52
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	52
2.2. Лабораторные и инструментальные методы.....	54
2.2.1. Методы функциональной диагностики.....	55
2.2.2. Иммунологические исследования.....	55
2.3. Морфологические исследования.....	57
2.4. Статистические методы исследования.....	58
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ВИДЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	60
3.1. Частота и характер оперативных вмешательств по поводу миомы матки и аденомиоза (ретроспективное исследование).....	60
3.2. Характер перенесенных в анамнезе заболеваний у пациенток с сочетанной патологией.....	64
3.3. Клиническая картина и характер нарушений репродуктивной функции у женщин с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза и с изолированными формами заболевания.....	69

ГЛАВА IV. ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОЙ ФОРМЫ МИОМЫ И АДЕНОМИОЗА....	75
4.1. Ультразвуковая характеристика сочетанных форм миомы матки и аденомиоза	75
4.2. Цветовая доплерометрия интранодулярного и перинодулярного кровотока миоматозных и аденомиозных узлов при сочетании миомы и аденомиоза	82
4.3. Роль провоспалительных цитокинов в развитии клинической картины миомы и аденомиоза.....	85
ГЛАВА V. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТКИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ФОРМЕ МИОМЫ И АДЕНОМИОЗА	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а-ГнРГ	Агонисты гонадотропин релизинг гормона
ДНГ	Диеногест
ИЛ	Интерлейкин
ИР	Индекс резистентности
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
МОЦ	Менструально-овариальный цикл
МРТ	Магнитно-резонансная томография
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
ПП	Постановление Президента
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СЗ	Соединительная зона
СМПР	Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов
ТМА	Ташкентская медицинская академия
УЗИ	Ультразвуковое исследование
УПА	Улипристал-ацетат
ФР	Факторы роста
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ЦДК	Цветовое доплеровское картирование
ЭЦМ	Экстрацеллюлярный матрикс
17-ОПК	17-гидроксипрогестерон
FIGO	Международная федерация акушеров и гинекологов
rAFS	Классификация Американского Общества Фертильности
TGF	Трансформирующий фактор роста
TNF	Фактор некроза опухоли
VEGF	Сосудистый эндотелиальный фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В мире последнее десятилетие характеризуется, сочетанием миомы матки с внутренним эндометриозом (аденомиозом), особенно у женщин позднего фертильного возраста. До настоящего времени нет единого мнения о причинах развития сочетанных форм миомы матки и аденомиоза. Многие исследователи отдают приоритет гормональным нарушениям и гормонозависимости роста узлов миомы. Определенное значение имеют нарушения иммунной защиты, особенно при аденомиозе, также периферической гемодинамики и водно-солевого обмена. Последнее время обнаружена генетическая предрасположенность к возникновению, как миомы, так и аденомиоза [Давыдов А.И., 2019, Koninckx P.R., 2019].

Во всем мире эндометриоз является одной из актуальных проблем гинекологии, частота которого варьирует от 7 до 50%. Эндометриоз – доброкачественное разрастание эндометриоидной ткани, за пределами слизистой оболочки матки и характеризующееся рецидивирующим течением. Аденомиоз, т.е. поражение матки эндометриозом, являющейся более распространенной формой эндометриоза, считается одной из главных проблем современной гинекологии. Частота аденомиоза, по данным разных исследований, варьирует от 12 до 40% у женщин репродуктивного возраста [Marki G., 2017]. Миома матки занимает второе место в гинекологии после воспалительных заболеваний гениталий. Около 80% показаний к радикальным хирургическим гинекологическим вмешательствам появляются вследствие наличия миомы матки и аденомиоза и их осложнений [Manta L., 2016]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...миомой матки страдают 25–30% женщин старше 35 лет, а в последние годы заболевание все чаще обнаруживается в более молодом возрасте и является актуальной проблемой современной гинекологии...». В США 1/3 часть причин гистерэктомии является миома матки, также в России причиной

50-70% операций заканчивающиеся потерей репродуктивного органа является миома и аденомиоз, или их сочетания.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы по мировым стандартам, снижения и профилактики заболеваний миомы матки и аденомиоза у женщин в репродуктивном возрасте определены задачи «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание системы, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...». Данные задачи способствуют сократить частоту возникновения инвалидности и показателей смертности вследствие осложнений факторов риска развития заболевания за счет совершенствования использования современных технологий при разработке профилактических мер по снижению соматических заболеваний среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан, № УП- 4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», № УП– 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП №4513 от 8 ноября 2019 года «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям », [1, 2, 3].

Решение этих задач позволят уменьшить частоту таких гиперпластических процессов как сочетанные формы миомы и аденомиоза за счет улучшения использования современных технологий в предоставлении высококачественной медицинской помощи.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данная диссертационная работа выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несмотря на значительное число исследований, посвященных аденомиозу и миоме матки, многие вопросы остаются нерешенными. В последние годы увеличилось число сообщений о роли иммунной системы в патогенезе эндометриоза. Показано, что иммунокомпетентные клетки, это в основном клетки, ответственные за клеточный иммунитет выделяют факторы, способствующие имплантации, выживанию и росту эндометрия. Цитокины стимулируют имплантацию, пролиферацию и выживание эндометриоидной ткани. Считают, что именно они отвечают за развитие клинических симптомов заболевания [Джамалутдинова К.М. и соавт., 2018; Zhihong N., et al., 2016]. Наиболее частой причиной обращения пациентов является нарушение репродуктивной функции.

В настоящее время основными методами лечения миомы матки и аденомиоза являются радикальное хирургическое, минимально инвазивное хирургическое и консервативное лечение, т.е. использование медикаментозных средств, позволяющих провести органосохраняющее лечение или при подготовке к операции [Наджмутдинова Д.К. и соавт., 2019]. Несмотря на многочисленные исследования и достигнутые успехи в консервативной терапии миомы матки и эндометриоза, главным методом лечения этих заболеваний на сегодняшний день остается хирургический, характеризующийся травматизмом, что усугубляет уже нарушенный гомеостаз, ведет к потере репродуктивной функции и репродуктивного органа. Недостатком консервативного гормонального лечения является низкая эффективность, наличие противопоказаний к гормонотерапии [Арутюнян А.Ф. и соавт., 2015; Soeda S. et al, 2018]. Нередко после

проведения гормонотерапии отмечается рецидив как миомы, так же и эндометриоза особенно у женщин репродуктивного возраста. Сочетанная патология связана с общностью некоторых механизмов развития этих заболеваний, т.к. все они являются гормонозависимыми процессами.

В нашей стране были изучены изолированные формы миомы матки и аденомиоза, проведены доплерометрические и иммунологические исследования (Муратова Н.Д., 2015), но сочетанные формы миомы матки и аденомиоза, диагностика и лечение сочетанной патологии не были изучены.

С учетом вышеперечисленных причин, проблема является актуальной, в связи с чем представляется необходимость проведение ряда исследований с использованием новых информативных методов диагностики и лечения у женщин репродуктивного возраста с сочетанной патологией миомы матки и аденомиоза для проведения органосохраняющего лечения и улучшения качества жизни женщин.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнялось в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры акушерства и гинекологии ТМА, № Гос. регистрации ТМА, № Гос. регистрации 01.1800231 «Инновационные подходы в диагностике и лечении заболеваний матери, плода и детей раннего возраста» 2019-2021гг.

Целью исследования явилось определить особенности течения и патогенетические аспекты развития сочетанных форм миомы и аденомиоза для выбора тактики их лечения.

Для реализации поставленной цели нами были определены следующие **задачи исследования:**

1. Определить частоту сочетанных форм миомы и аденомиоза у женщин.
2. Выявить наиболее значимые факторы риска развития сочетанных форм заболеваний и связь их с возрастом женщины.

3. Изучить роль иммунной системы в патогенезе сочетанных форм заболевания.

4. Изучить особенности патоморфологической картины сочетанных форм миомы и аденомиоза.

5. Предложить алгоритм диагностики и обследования пациентов сочетанными формами миомы и аденомиоза.

6. Разработать тактику патогенетически обоснованного лечения сочетанных форм заболевания и определить его эффективность.

Объект исследования. Ретроспективно изучены 511 историй болезни женщин, поступавших на оперативное лечение по поводу миомы матки в гинекологическое отделение III клиники ТМА г. Ташкента за период 2013-2017 гг. Проспективно были обследованы 165 пациенток с миомой матки и/или аденомиозом и 21 здоровых женщин на базе 9-акушерского комплекса ТМА за период 2018-2020 гг.

Предметом исследования. Кровь пациенток и макропрепараты удаленных маток по поводу миомы матки и аденомиоза.

Методы исследования. При выполнении данного исследования использованы современные и широко используемые в научных исследованиях и практической медицине клинические (специальные гинекологические), клинико-инструментальные (УЗИ, доплерография), иммунологические (оценка иммунного и цитокинового статусов организма), морфологические (макроскопические и микроскопические исследования удалённых маток), статистические (общепринятые методы вариационной статистики) методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

изучены факторы риска развития сочетанных форм миомы матки и аденомиоза, приводящих к кровотечениям, болевому синдрому и радикальным операциям, бесплодию у женщин репродуктивного возраста,

что позволило разработать современные эффективные методы профилактики, диагностики и органосохраняющего лечения этого заболевания;

предложен метод ультразвуковой доплерометрии для определения вида сочетания миоматозных узлов и аденомиоза, для мониторинга и оценки эффективности лечения. На основании этого разработан дифференцированный подход к ведению больных с сочетанной формой миомы и аденомиоза матки в зависимости от степени активности того или иного заболевания;

разработан дифференцированный подход к ведению больных с сочетанной формой миомы и аденомиоза матки;

определены особенности показателей иммунной системы, их роль в развитии сочетанных симптомных форм миомы и аденомиоза матки, в том числе и бесплодия у женщин репродуктивного возраста;

разработан репродуктивный прогноз на основании маркера пролиферации - эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и других показателей. Комплексное лечение больных препаратами Диенгест и Улипристал ацетат с учетом вида сочетания миомы и аденомиоза, позволило сократить сроки лечения, расходы на медикаменты, повысить эффективность лечения и восстановить репродуктивную функцию женщин;

своевременное выявление и эффективное лечение позволило снизить частоту развития серьезных осложнений сочетанных форм заболевания, снизить частоту радикальных операций и потери репродуктивного органа, повысить эффективность консервативного органосохраняющего лечения.

Практические результаты диссертационного исследования:

для практической гинекологии разработан и апробирован алгоритм обследования женщин с сочетанными формами миомы и аденомиоза, разработан алгоритм дифференцированного комплексного лечения в зависимости от степени активности миоматозного процесса и степени аденомиоза;

своевременная диагностика и комплексное лечение позволили провести органосохраняющее лечение у 81,8% пациенток и восстановление фертильности в 32,5% случаев, снизить количество радикальных операций, что способствовало улучшению качества жизни женщин репродуктивного возраста.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применения в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, инструментальных, морфологических, статистических методов исследования, а также достаточностью клинического материала, обработкой статистическими методами материалов исследования, сопоставлением полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами. Кроме того, все результаты основаны на принципах доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в расширении уровня теоретических знаний в области диагностики и лечения сочетанной формы миомы матки и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста. Показано, что факторами риска развития сочетания этих заболеваний являются повышенный индекс заболеваемости, воспалительные заболевания гениталий и нарушения МОЦ, репродуктивные потери в анамнезе. Клиническая картина сочетанных форм миомы матки и аденомиоза часто осложняется бесплодием. Сочетанные формы миомы и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста характеризуются более выраженным дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. После проведенного лечения отмечается достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов, что подтверждает роль воспаления и иммунитета в развитии миомы и аденомиоза.

Для практической гинекологии разработан и апробирован алгоритм обследования женщин с сочетанными формами миомы и аденомиоза,

разработан алгоритм дифференцированного комплексного лечения в зависимости от степени активности миоматозного процесса и степени аденомиоза. Своевременная диагностика и комплексное лечение позволили провести органосохраняющее лечение и восстановление фертильности у одной трети пациенток, снизить количество радикальных операций, что способствует улучшению качества жизни женщин репродуктивного возраста.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по оптимизации диагностики и лечения сочетанной формы миомы матки и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста:

Разработаны методические рекомендации «Диагностика и лечение сочетанных форм миомы матки и аденомиоза» (заключение 8н-р/308 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 02.10.2020 года). Данные методические рекомендации способствовали ранней диагностикесочетанной формы миомы матки и аденомиоза, прогнозу течения заболевания и применению своевременных органосохраняющих методов лечения.

Результаты научных исследований по диагностике и лечению сочетанной формы миомы матки и аденомиоза внедрены в практику здравоохранения, в том числе, в отделении гинекологии III-клиники Ташкентской медицинской академии республиканском центре репродуктивного здоровья населения (заключение 8н-д/192 Министерства Здравоохранения от 24.11.2020 года). Внедрение результатов способствовало повышению качества медицинской помощи; применение новых методов диагностики и лечения привело к уменьшению числа радикальных операций среди женщин репродуктивного возраста, а это в свою очередь, дало возможность улучшить качество жизни женщин. Применение разработанного метода лечения позволило сэкономить 9 млн. 425 тыс. сум.

Апробация работы. Основные положения работы, изложенные в диссертации, представлены и доложены на 18th World congress of Academy of

Human Reproduction, 3-6 Apr 2019 Dublin, Ireland конференциях, в том числе 2 международных конгрессах и конференциях.

Опубликованность работы. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 статей, опубликованных в журналах, утвержденных ВАК, 1 статья в зарубежном научном журнале, 1 статья в сборнике научной конференции, 3 тезиса, в том числе 2 в зарубежных научных сборниках международных конференций, 1 методические рекомендации и 1 программа для ЭВМ и базы данных.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, содержит 117 страниц компьютерного текста, включает 18 таблиц и 14 рисунков.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА, ХАРАКТЕР РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)

1.1. Проблемы этиологии и патогенеза сочетанной формы миомы матки и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, вопросы регуляции репродуктивной системы и патогенеза гормонозависимых патологий до настоящего времени не конца изучены. Эти проблемы являются сложными и актуальными как в научной сфере, так и в практической медицине. В гинекологической практике к числу самых распространенных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, относятся миома и аденомиоз, т.к. именно эти заболевания часто являются причиной радикальных операций. Большое число исследований посвящены поиску молекулярных звеньев патогенеза гиперпластических заболеваний матки, однако на данный момент механизмы развития миомы матки и аденомиоза не до конца изучены [16, 89, 137]. За последние время во всем мире отмечается рост числа больных с такими патологиями как миома и аденомиоз, причем растет сочетание этих двух болезней (до 85%), нередко возникающее на фоне гиперпластических процессов эндометрия [10, 17].

Последние годы отмечается омоложение возраста таких пациенток, нарушение у них репродуктивной функции (зачастую бесплодие составляет 30-80%), тяжесть клиники заболеваний (длительные и обильные кровотечения с их осложнениями, прогрессирующие боли), потеря трудоспособности, ведущей к психоэмоциональным нарушениям, делают данную проблему чрезвычайно актуальной [21, 76]. Многочисленные исследователи считают, что сочетание заболеваний миометрия и эндометрия не является случайным. Наверняка, в патогенезе аденомиоза и миомы

имеются идентичные звенья. При сочетании миомы матки и аденомиоза клинические проявления имеют более выраженную симптоматику, чем в изолированных формах, это обуславливается тем, что обе патологии имеют общие патогенетические механизмы развития, также взаимно стимулирующие воздействия патологических процессов. При миоме матки, также как и при аденомиозе наблюдаются одинаковые симптомы, такие как боли в малом тазу, кровотечения из половых путей, увеличение размеров матки, всё это, конечно же, создает трудности при диагностике и выборе тактики правильного направленного и дифференцированного лечения этих болезней. На сегодняшний день многие вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии сочетанной патологии миомы матки и аденомиоза до сих пор остаются не решенными [17, 20].

Сочетанная форма миомы матки и аденомиоза является сложной и многогранной проблемой, однако работ, посвященных сочетанным формам заболевания, не так много. Миома матки и аденомиоз относятся к патологиям, развивающимся в результате воздействия на организм разнообразных, повреждающих факторов, на фоне наследственной отягощенности [17]. Сочетанное поражение эндометрия и миометрия связано с реакцией на изменение гормонального гомостаза, на фоне гиперэстрогемии проявляющейся, в виде процессов гиперплазии и гипертрофии. Существует мнение, что именно в таких условиях развивается сочетанная патология матки [21, 74, 76]. Исследования последних лет показали, что в патогенезе этих заболеваний важное место занимает процесс ангиогенеза на фоне повышенной секреции ряда факторов роста. Установлено, что лишь у каждой четвертой пациентки с миомой матки миоциты обладают повышенной митотической активностью. Это доказывает быстрый рост миоматозных узлов с выраженными клиническими проявлениями болезни в некоторых случаях. Также доказана, что пролиферирующая миома матки характеризуется наличием неоваскуляризации, т.е. с образованием новых сосудов «синусоидного» типа,

такие сосуды лишены мышечной оболочки и выявляются при ультразвуковом исследовании матки [17].

Исследованиями последних лет показано, что, в основе патогенеза развития миоматозных узлов лежат нарушения в синтезе и рецепции прогестерона [89, 137, 150], а аденомиоз считается эстроген зависимым заболеванием и характеризуется инвазией железистого и стромального компонента базального слоя эндометрия в слой миометрия [24, 59, 89].

Важнейшим фактором, благоприятствующей имплантации и прогрессированию «активного» аденомиоза, может являться повышенная ангиогенная активность. Поэтому эндометриоидные очаги выявляются именно в выражено васкуляризованных участках. Учитывая обнаружение повышенной плотности микрососудов, аденомиоз относят к числу ангиогенных заболеваний [17, 81].

При одновременно высоких уровнях и экспрессии генов эстрогеновых рецепторов, и экспрессии генов прогестероновых рецепторов у больных с клеточной миомой выявлена повышенная экспрессия генов прогестероновых рецепторов в узлах миомы, что подтверждает сведения о склонности к росту и рецидивированию миомы. При сочетанных формах миомы матки и аденомиоза уровни экспрессии генов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов были незначительны, то есть они экспрессировались в равной степени, следовательно можно делать выводы, что в патогенезе сочетанной формы лежат эпигенетические механизмы, что тем самым объясняет неэффективность противорецидивного лечения [60, 89].

Чтобы понять механизм развития сочетанной формы миомы матки и аденомиоза нужно рассмотреть патогенез отдельных форм этих двух патологий.

Миома матки – один из самых распространенных заболеваний женской половой системы, и диагностируется во все возрастные периоды жизни женщины. Частота выявления миомы колеблется от 20 до 50% обследованных женщин. В последние годы отмечаются случаи развития

опухоли в возрасте от 15 до 20 лет. Миома матки особенно часто встречается в возрасте 30-40 лет, и риск ее развития составляет до 80% [17, 52, 90]. Пик заболеваемости приходится на поздний репродуктивный период, то есть социально активный возраст, и болезнь сопровождается многофункциональным нарушением репродуктивной системы. Миома матки (лейомиома) является доброкачественным, гормонозависимым образованием мышечной оболочки матки, т.е. миометрия. К наиболее характерным клиническим симптомам миомы матки относятся маточные кровотечения, именно они являются наиболее частым показанием для оперативного радикального лечения, более чем у 70% женщин [39, 52, 99, 114,]. В формировании и развитии миомы матки главная роль отводится половым гормонам, так как, миома матки в очень редких случаях наблюдается в допубертатном возрасте, когда уровень гормонов еще низкий, а размер опухоли может значительно увеличиться во время беременности, что обусловлено длительным воздействием прогестерона [114, 136, 137], в период менопаузы снижение уровня гормонов приводит к регрессу миомы матки [17, 114, 154], хотя нередко клиницисты встречают рост миомы у женщин менопаузального возраста.

Миома матки, как и аденомиоз, является гормонозависимым доброкачественным образованием, и может приводить к развитию бесплодия [25]. У таких женщин бесплодие обуславливается либо гиперэстрогемией, характеризующейся ановуляцией, или же изменением соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии [86, 99, 109]. Анализ научной литературы о влиянии стероидных гормонов на рост опухолей показал, что имеются различные, в том числе и противоречивые мнения. Однако все исследования свидетельствуют о том, что эстрогены и прогестерон являются главным стимулятором роста миоматозных узлов через эстрогеновые и прогестероновые рецепторы [61].

Одно из современных направлений в изучении возникновения и развития опухолевых процессов, таких как миомы матки и аденомиоза, в

организме женщин связано с исследованием ростовых факторов [7]. Через их действие в организме происходит гормональная стимуляция роста узлов, но эффект их на клетки различен. Исследования последних лет показали, что фактор роста высокомитогенный для одного типа клеток, может быть ингибитором для другого вида клеток [194].

Среди факторов межклеточного взаимодействия основное место занимают факторы роста. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF, трансформирующие факторы роста α и β , инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов являются наиболее изученными факторами [7, 129, 141, 157, 158, 186].

Эндометриоз – хроническое заболевание, которое на сегодняшний день предоставляет клиницистам больше вопросов, чем ответов, и также является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологической практики [50, 57, 65, 96, 121]. По данным статистики, во всем мире эндометриозом страдают примерно 170 млн. женщин, а частота данной патологии у женщин репродуктивного возраста варьирует в широких пределах, от 7 до 50%, причём в последнее время отмечается её неуклонный рост. Высокая социальная значимость проблемы болезни определяется тем, что половина женщин, страдающих данной патологией, страдают бесплодием, причем эффективной терапии до сих пор не существует. Во всем мире данная патология занимает третье место среди причин выполнения радикальных операций [23, 106, 107]. В 1992 году в Брюсселе на III Всемирном конгрессе по эндометриозу данному заболеванию дали новое название - «новая болезнь цивилизации» [17].

Эндометриоз является генетически детерминированным, хроническим, дисгормональным, иммунозависимым заболеванием с доброкачественным разрастанием ткани, одинаковой по морфологическому строению и функции эндометрию, за пределами слизистой оболочки матки, и характеризуется рецидивирующим течением. С помощью проведенных современных исследований в настоящее время эндометриоидные гетеротопии можно

охарактеризовать как образования, имеющие «повышенную интенсивность процессов пролиферации, инвазии, неоангиогенеза и высокую экспрессию факторов роста у пациенток с генетической детерминированностью развития данного заболевания» [26, 82, 100, 106]. Кроме этого, сами очаги эндометриоза являются источником факторов роста и провоспалительных цитокинов, усиливая тем самым активирование клеток и ангиогенез [37, 57].

Эндометриоз имеет широкий спектр симптомов и сопровождается воспалительным процессом хронического характера. Распространенность заболевания у женщин разной возрастной группы с дисменореей и хронической тазовой болью достигает до 40-60%, в то время как у женщин с бесплодием – до 20-30%. Эндометриозидные гетеротопии, особенно инфильтративные (глубокие), пронизаны нервными волокнами, и это является причиной развития хронического болевого синдрома, вследствие чего, снижается качество жизни пациентки [130, 139, 142, 144, 152, 155].

К наиболее значимым факторам, определяющим произойдет ли имплантация клеток эндометриозидной ткани, попавшие в чужой среде, относятся следующие: процесс воспаления, который создает наиболее благоприятную почву для адгезии и инвазии эктопированных клеток эндометрия. Было установлено, отчетливая связь между повышенной активностью металлопротеиназ, с увеличением интенсивностью разрушающих мезотелий, и увеличением провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (IL-1), трансформирующего фактора роста и факторов некроза опухоли, при этом не все железистые фрагменты эндометрия имеют способность к внедрению в ткани, а лишь отдельные, т.е. поддерживающие пролиферативную активность и способствующие прорастанию сосудов в область гетеротопии [36, 37].

1.2. Иммунологические аспекты развития и морфологические варианты миомы и аденомиоза

Исследованиями последних лет показано, что в развитии миомы и аденомиоза имеет значение состояние и функция различных систем организма, включая и иммунную систему [102, 157, 160, 166]. Участие иммунной системы изучено при эндометриозе, но исследований при сочетании его с миомой матки, проведено немного, результаты их противоречивы.

Роль дисфункции системы иммунитета, в патогенезе эндометриоза, поддерживается также высокой корреляцией с развитием сопутствующих atopических и аутоиммунных заболеваний. В настоящее время особенно актуально исследование процессов апоптоза и пролиферативной активности, также изучение морфологии при сочетанных формах миомы матки и аденомиоза [17, 140, 141].

Сегодня многими учеными активно изучается роль интерлейкинов в патогенезе эндометриоза. Некоторые исследователи показали, что анализ IL-1 β имеет высокую чувствительность и специфичность у больных эндометриозом, хотя у этих пациенток не выявлена патология при ультразвуковом исследовании [5, 157]. Процесс воспаления, являющегося ключевым звеном эндометриозной ткани, связано с тем, что идет чрезмерная продукция цитокинов, простагландинов и хемокинов. Острая фаза воспалительной реакции характеризуется повышением уровней провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и способствуют адгезии фрагментов эндометриозной гетеротопии к поверхности брюшины, а протеолитические мембраны металлопротеиназ обеспечивают дальнейшую её имплантацию [139, 150, 159, 185, 198].

Неоангиогенез также играет ключевую роль в патогенезе возникновения, формирования и развития различных форм эндометриоза.

Особую значимость представляют гликопротеины, т.е. сосудисто-эндотелиальный фактор роста - VEGF. Изучение данного фактора показало, что его экспрессия выражена в эндометриозных очагах и играет важную роль в формировании эндометриоза. Также эндометриоидные клетки являются весьма жизнеспособными, они поддерживают пролиферативную активность и способность прорастания новых сосудов в область эндометриоидной гетеротопии [128, 157].

Эндометриоидные имплантаты сами же могут продуцировать эстрогены, и в условиях локального гиперэстрогенизма стимулируют свой рост и развитие. Также гиперэстрогенный фон поддерживается благодаря относительному дефициту прогестерона, который может возникать вследствие ряда генетических нарушений таких как, дефект фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, обуславливающее нарушение на уровне прогестероновых рецепторов [29, 112, 145, 151, 160, 162]. Высокая экспрессия микро РНК положительно коррелирует с IL-6 и IL-8, которые могут быть вовлечены в воспалительный патогенез аденомиоза [130, 131, 151, 193]. Все это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по улучшению диагностики сочетанных форм заболеваний, изучению роли иммунной системы в патогенезе этих заболеваний [30, 65].

По мнению авторов, естественная менопауза постепенно приносит облегчение симптомов. Без циклической гормональной стимуляции яичником кровотечение из эктопических очагов прекращается, что приводит к уменьшению симптомов [6, 21, 28, 178].

Актуальность аденомиоза обусловлена тем, что пациентки страдают нарушениями менструального цикла (менометроррагии, дисменорея) и репродуктивной функции (диспареуния, бесплодие) [57, 94, 106, 173, 180]. Пациентки подвергаются неоднократной диагностике и длительной малоэффективной терапии, а иногда и радикальным операциям [31].

Роль экстрацеллюлярного матрикса и факторов роста в развитие сочетанной формы миомы матки и аденомиоза. Сегодня можно считать, что

роль цитокинов и факторов роста в патогенезе эндометриоза научно доказано [106, 108, 140, 151, 160], хотя очень мало исследований касалось аденомиоза [5]. Действие стероидных и пептидных гормонов на гормонозависимые клетки органов осуществляется через факторы межклеточного взаимодействия, в данном процессе основную роль играют цитокины, факторы роста, процесс апоптоза и пролиферации, а также экспрессия генов и специфические белки. Факторы роста продуцируются неспецифическими клетками и оказывают действие аутокринным, эндокринным, интракринным и эндокринным путем. Такими свойствами факторы роста отличаются от гормонов. Они могут активировать и ингибировать деление и дифференцировку клеток [17, 98, 140, 162, 168].

На сегодняшний день к наиболее изученным факторам роста относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор некроза опухолей (TNF- α), трансформирующие факторы роста (TGF- α , TGF- β) и др. Установлено, что в основном патологические процессы сопровождаются неовакуляризацией, то есть ростом новых сосудов. В гиперпластических процессах эндометрия и росте опухолей этим процессом регулирует – VEGF.

TGF- β – оказывает выраженное митогенное действие и стимулирует влияние половых гормонов на миому матки. При воздействии TGF- β , активно накапливается ЭЦМ, и при этом происходит увеличение образования крупных матриксных протеинов и коллагена. Как и VEGF, TGF- β также является модулирующим фактором процесса неоангиогенеза и сильным ингибитором пролиферации эндотелиальных клеток. Все вышеуказанные ангиогенные факторы роста играют одну из основных ролей в патогенезе миомы матки, аденомиоза и их в сочетанных формах [56, 141, 146, 147, 160, 186]. Таким образом, при участии факторов роста клетки могут обмениваться информационными сигналами, осуществлять пара- и аутокринную регуляцию.

Важную роль в возникновение аденомиоза также отдают общим нарушениям в организме больных. Установлена высокая частота

многочисленных экстрагенитальных заболеваний у пациенток с данной патологией, оказывающих существенное влияние на развитие метаболических нарушений [23, 36, 57, 74].

Таким образом, несмотря на огромное количество исследований, посвященных различным аспектам, ученые на сегодняшний день не могут до конца найти ответы на вопросы этиологии и патогенеза аденомиоза. В связи с этим данная патология вызывает большой интерес к разработке вопросов этиологии и патогенеза развития аденомиоза, современных диагностических критериев и прогнозирования течения заболевания [59, 60].

Проблема миомы и аденомиоза, особенно, их сочетанной формы является, как и медицинской, так и социальной проблемой, т.к. оказывает сильное негативное влияние на общее самочувствие пациенток, снижает трудоспособность и ухудшает качество жизни больных [128, 173].

Морфологические варианты миомы матки и аденомиоза. Частота выявления аденомиоза зависит от используемых критериев диагностики и качества морфологического исследования препаратов [23, 24]. По разным научным источникам при проведении детального патоморфологического исследования в удаленных препаратах в 77% случаев обнаруживается миома матки, а в 30-60% обнаруживается аденомиоз [17, 101].

В научных исследованиях показано, что примерно у каждой четвертой пациентки с миомой матки миоциты обладают повышенной митотической активностью. Выделяют два клинико-морфологических варианта миомы матки: простая и митотически активная или пролиферирующая миома. Развитием процесса неоваскуляризации можно объяснить быстрый рост миоматозных узлов и выраженные клинические проявления болезни при пролиферирующей миоме матки [11, 35, 36].

А при аденомиозе, учитывая характер изменений в строме и эпителии выделяют пролиферирующий, стабильный, регрессирующий, по типу аденоматоза, малигнизированный и смешанный. Исследования показали увеличение числа кровеносных сосудов в очагах аденомиоза по сравнению с

неизменными участками миометрия. В последнее время достигнутые успехи в микроскопии дали точные характеристики архитектоники эндометрия и миометрия, это позволило заключить, что неповрежденная соединительная зона (СЗ) может выполнять защитную функцию, предупреждающую развитие аденомиоза. В результате механических повреждений происходит нарушение этого барьера, и способствует развитию внутреннего эндометриоза [171, 177]. Таким образом, в научных исследованиях представлены сведения, в которых одни ученые указывают на повышенную частоту аденомиоза у многорожавших женщин и/или женщин с частыми внутриматочными манипуляциями, в то время как другие авторы, напротив, у женщин с длительным периодом бесплодия в анамнезе [26, 176]. Оба факта не противоречат друг другу, а только доказывают значение повреждения СЗ [82, 143].

Частота патоморфологической верификации диагноза составляет 70-85%. Положительный гистологический результат подтверждает диагноз аденомиоза. Но не всегда при морфологическом исследовании попадают кусочки биоптатов, которые содержат эндометриоидных очагов. Поэтому отрицательный результат не всегда исключает эндометриоидную болезнь [95, 115, 120, 127].

С помощью проведенных иммуногистохимических исследований удалось представить особенности морфологической структуры: в гетеротопиях можно увидеть преобладание стромального компонента, над железистым [26, 27, 89, 101].

За последнее десятилетие патогенез многих гинекологических болезней, в том числе миомы матки изучался в аспекте нарушений межклеточных взаимодействий [25, 109]. Также в научной сфере идет поиск маркеров эндометриоза среди гормонов. Ученые анализируют уровень гормонов эстрогена, прогестерона, пролактина, ФСГ, ЛГ у женщин с данной патологией [5, 98]. Но до сих пор вопросы патогенеза, диагностика и лечения болезней миомы матки и аденомиоза остаётся дискуссионными, и

многие до конца не изучены. Что касается сочетанной формы миомы матки и аденомиоза, то в научных литературах очень мало сведений и о патогенезе, и лечения болезней. Вопросы об особенностях клинического течения простой и пролиферированной миомы в сочетании с узловой, диффузной или очаговой формой аденомиоза остается открытым [83].

Формирование миомы происходит из одной или же нескольких групп активных периваскулярных зон роста. В процессе регенерации поврежденной структуры миометрия, например, после операций, периваскулярные зоны роста играют особенно важную роль. В некоторых случаях (до 85%) при регенерации тканях, на фоне неоангиогенеза возникает асинхронный рост очагов. По исследованиям ряда ученых, при нарушениях баланса факторов роста появляются очаги аденомиоза в миометрии, и вокруг очага развивается гиперплазия мышечной ткани и часто развивается миома матки. По исследованиям авторов выявляется, что при сочетанных формах миомы матки и аденомиоза миома развивается на фоне аденомиоза. На протяжении менструального цикла факторы роста, содержащиеся в эндометрии, циклично меняются. Также при накоплении факторов роста в очаге аденомиоза в условиях регенерации приводит к развитию автономности регенераторного пролиферата из миометрия, и это является миомой матки.

Моноциты, макрофаги, тромбоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты и клетки гладкой мускулатуры являются источниками синтеза и секреции факторов роста (ФР).

В других научных исследованиях можно найти сведения о роле Т-лимфоцитов, которые являются источником ФР, и могут влиять на фенотип гладкомышечного комплекса. Эти данные доказывают влияние генитальной инфекции и иммунных реакций в развитие сочетанной формы миомы матки и аденомиоза [97, 114, 140, 141, 144].

Т.Д. Гуриев и соавторы в своих исследованиях ФР показали, что в здоровом миометрии и в простых миомах VEGF обнаруживается в малых количествах и оценивается к 1 баллу. В митотически активных

(пролиферирующих) миомах, особенно при сочетании миомы с аденомиозом выявлено накопление VEGF в больших количествах, и оценивалась к 2-3 баллам. Более активная продукция VEGF оценивается к 3 баллам выявляется при аденомиозе. Эти исследования доказывают о том, что в простых миомах выявляется минимальный ангиогенез, а митотически активные миомы особенно в сочетании с аденомиозом развиваются на фоне активного процесса ангиогенеза [17, 141, 157, 160, 162, 186, 198].

1.3. Современные методы диагностики сочетанной формы миомы матки и аденомиоза

1.3.1. Диагностическая значимость онкомаркеров при миоме и аденомиозе

В диагностике миомы матки и аденомиоза бимануальное гинекологическое исследование остается одним из наиболее важных методов. Бимануальное исследование позволяет клиницистам оценить величину, консистенцию и форму матки, характер поверхности, заподозрить наличие образований в области придатков матки, уплотнения в позадишеечной области и болезненность стенок малого таза, и конечно же спаечного процесса в малом тазу, обеспечивает ценную дифференциально-диагностическую (особенно от онкологических заболеваний) информацию [19, 21, 65, 85, 86].

Хотя диагностики миомы матки на сегодняшний день не сложна, но диагностика аденомиоза до сих пор остаётся затруднительным. Наиболее частыми недостатками в диагностике заболеваний являются: запоздалая и ошибочная постановка диагноза, низкий диагностический потенциал на начальных стадиях. Также поздняя диагностика связана с тем что в основном при клинических проявлениях например тазовой боли лечатся противовоспалительными средствами, и тем самым повышается риск на распространения эндометриoidных очагов [51, 149, 161, 164, 183].

Данные объективного анализа и тщательно собранный анамнез, во многом облегчают клиническую диагностику аденомиоза. Клиническая симптоматика заболевания зависит от локализации патологического и площади поражения процесса, психоэмоционального состояния женщины, а также наличия сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний [36, 42, 58].

В некоторых исследованиях в диагностике и дифференциальной диагностике эндометриоза большое значение стали уделять выявлению онкоантигена – СА-125. Биохимический онкомаркер эндометриоза, синтезируются производными целомического эпителия и являются маркером рака яичников. В своих исследованиях ученые показали, что уровень онкомаркера не меняется при легкой степени эндометриоза, но при среднетяжелом и тяжелом эндометриозе его уровень статистически значимо повышается. Данные исследователей показали, что уровень онкомаркера СА-125 значительно колеблется. В межменструальном периоде у здоровых женщин он составляет 8-22 Ед/мл, у женщин с легким эндометриозом — 14-31 Ед/мл, а при среднем и тяжелом степени эндометриоза — 13-95 Ед/мл. Некоторые ученые показали, что специфичность определения уровня СА-125 при эндометриозе превышает 80%. Определение уровня СА-125 по мнениям ряда ученых, может быть полезно, при диагностировании и лечении больных по поводу эндометриоза. Уровень онкомаркера снижается, после комбинированной гормональной терапии [5, 158, 193].

Наиболее достоверными методами диагностики аденомиоза и миомы матки признаны сонография, МРТ и лапароскопия. Эти диагностические методы позволяют установить локализацию и размеры миоматозных узлов, эндометриоидных очагов, и степень распространенности поражений как внутри миометрия, так и за его пределами [8, 26].

1.3.2. Роль ультразвукового исследования органов малого таза при сочетанной форме миомы матки и аденомиоза

Исследователи показывают, что чувствительность трансвагинальной сонографии в диагностике миомы матки составляет 96,1%, а специфичность - 83,3%, а при аденомиозе чувствительность ультразвукового трансвагинального исследования составляет – 92%, и специфичность – 86%. Но авторы также отмечают, что при сочетании миомы матки и аденомиоза, особенно очаговая форма аденомиоза в сочетании с миомой снижает чувствительность диагностики на 20-40% [52].

Последнее время для диагностики аденомиоза стали широко применять метод ультразвуковой диагностики, но мнения ученых об информативности УЗИ протеворечивы, так как некоторые ученые считают, что визуальные характеристики эндометриоидных очагов базируется на косвенных эхографических признаках.

Среди разных локализаций генитального эндометриоза 70-80% приходится на аденомиоз. Данные о распространенности аденомиоза в различных странах протеворечивы, так как использование методов диагностики различны [6, 26].

Ультразвуковое исследование является единственным широкодоступным неинвазивным методом диагностики, позволяющее с некоторой различной долей достоверности диагностировать аденомиоз при диффузной форме, также определить локализацию и размер очагов при узловой форме. Метод считается абсолютно безопасным, и не имеет противопоказаний, позволяет исследовать все слои миометрия [95].

Более характерными для аденомиоза эхографическими диагностическими критериями являются: неровность базального слоя эндометрия; также зазубренность и исчерченность; отдельные участки повышенной эхогенности в миометрии, стенки миометрия ассиметричны, трубчатые структуры анэхогенного характера, идущие от эндометрия к

миometriю; небольшого размера округлой или овальной формы гипоэхогенные или анэхогенные включения в области базального слоя эндометрия; диффузная васкуляризация и шаровидная форма матки [26]. Ниже будет предоставлена более подробные ультразвуковые особенности аденомиоза.

При подозрении на аденомиоз эхографию следует осуществлять во вторую фазу менструального цикла, предпочтительно за несколько дней до начала менструации. При этом наибольшее внимание необходимо обращать на состояние базального слоя эндометрия. При ультразвуковом исследовании с трансабдоминальным датчиком не позволяет с большей степенью достоверно диагностировать аденомиоз. Поэтому для диагностирования аденомиоза следует использовать только влагалищную эхографию и проводить до и после менструации [17, 23, 24, 28].

До настоящего времени описаны многочисленные ультразвуковые диагностические критерии аденомиоза. М.Н. Буланов условно разделил их на 4 группы: 1) биометрия матки; 2) эхоструктура эндометрия и полости матки; 3) эхоструктура миометрия; 4) гемодинамика матки.

Особенности биометрии матки при аденомиозе: 1) диффузное увеличение матки до 130-150 см³ (или увеличение матки до 5-6 недельной беременности) и более; 2) приобретение матки округлой (шаровидной) формы за счет толщины матки. При диффузной форме аденомиоза 2-3 степени толщина матки составляет 5 см и более. В норме показатель длина/толщина матки должен быть менее 1,2, при аденомиозе этот показатель достигает 1,0 и менее. 3) также важным диагностическим критерием аденомиоза является асимметрия толщины передне-заднего размера стенок матки. Асимметрия толщины передне-заднего размера стенок матки на 1,0 см и более считается достоверной. При аденомиозе 3 степени его величина достигает более 1,4.

Изменения в эхоструктуре эндометрия и полости матки: 1) зазубренность проекции базального слоя эндометрия, некоторые авторы

описывают эту эхокартину как «лохматого эндометрия»; 2) нечеткость или же размытость наружного контура эндометрия; 3) в проекции базального слоя эндометрия наличие кистозных включений, т.е. эхонегативные структуры диаметром 1-2 мм в проекции базального слоя эндометрия; 4) вокруг эндометрия обнаружение так называемого гипоехогенного валика 5) деформация полости матки дугообразной формы (этот показатель наиболее характерен для узлового аденомиоза).

Изменения в эхоструктуре миометрия: 1) эхогенные «борозды» в миометрии (даже на начальных этапах аденомиоза в миометрии могут определяться эхогенные «борозды» т.е. эховключения неправильной линейной формы); 2) эхогенные очаги, визуализирующие в миометрии небольших размеров (2-4 мм) и имеющие неправильную форму 3) очаги (узлы) неокруглой формы: т.е. очаги имеют овальную форму что различает их от миоматозных узлов. 4) кисты миометрия: у половины больных имеются кисты в миометрии размерами 2-10 мм. 5) изменение эхогенности миометрия: за счет диффузного изменения в миометрии эхогенность миометрия отличается от нормы и наблюдается понижение эхогенности [15].

По классификации В.Н. Демидова и А.И. Гуса (2002), наиболее характерные признаки I степени распространенности аденомиоза: 1) появление небольших (диаметром около 1 мм) анэхогенных трубчатых структур, идущих от эндометрия по направлению к миометрию; 2) наличие в области базального слоя эндометрия небольших круглой или овальной формы гипо- и анэхогенных включений диаметром около 1-2 мм; 3) неравномерность толщины базального слоя эндометрия; 4) деформация и зазубренность или изрезанность базального слоя эндометрия; 5) появление в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки, отдельных участков повышенной эхогенности толщиной до 3-4 мм. Толщина матки в несколько раз превышает нормативы, даже без выраженной асимметрии между толщиной передней и задней стенок матки [17].

Кроме указанных признаков, при аденомиозе II степени на эхографическом исследовании проявляется: 1) увеличением толщины стенок матки, превышающим верхнюю границу нормы; 2) утолщением одной стенки матки по сравнению с другой на 0,4 см и более; 3) появлением в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки, в разной степени толщины зоны повышенной неоднородной эхогенности; 4) наличием в зоне повышенной эхогенности небольших округлых анэхогенных образований диаметром 2-5 мм, а также жидкостных полостей различной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь (кровь), а иногда и плотные включения небольшой эхогенности (сгустки крови). Толщина матки при аденомиозе II степени увеличена приблизительно у половины больных.

При аденомиозе III степени характерны: 1) увеличение матки, в основном переднезаднего размера; 2) преимущественно увеличение толщины одной из стенок матки; 3) наличие в миометрии зоны повышенной неоднородной эхогенности, занимающей более половины толщины стенки матки; 4) обнаружение в области эхогенной зоны анэхогенных включений диаметром 2-6 мм или жидкостных полостей разной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь; 5) появление в месте расположения патологического образования многочисленных средней и низкой эхогенности близко расположенных полос, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования; 6) выявление в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности и анэхогенной зоны в области дальнего фронта. Толщина матки при аденомиозе III степени увеличена практически у всех пациенток [47].

Толщина матки при очаговой и узловой формах аденомиоза зависит от размеров патологического образования [17]. При аденомиозе IV стадии, как уже отмечалось, в патологический процесс кроме матки вовлекаются париетальная брюшина малого таза и даже соседние органы.

1.3.3. Эхографические особенности ультразвукового исследования при миоме матки

М.Н. Буланов в своей работе отмечает, что миома матки – первично многоузловая очаговая патология миометрия. Современные морфологические исследования подтверждают, что в миометрии одновременно могут находиться сотни миоматозных узлов. Однако большинство из них имеют микроскопические размеры, и даже новейшие ультразвуковые аппараты не смогут их определить. Только увеличение их размеров, значимо превышающих длину ультразвуковой волны, приводит к возможности визуализации узла. Использование высокочастотных трансвагинальных датчиков позволит нам выявить узлы диаметром от 4-5 мм. Общая оценка размеров узлов имеет определенное клиническое значение. При максимальном диаметре узлов более 7-8 см, узле чаще оказываются пролиферирующей. М.Н. Буланов предложил разделить узлов на 4 группы исходя из их диаметра: 1) узлы малых размеров (до <2 см); 2) узлы средних размеров (2,1-6,9 см); 3) большие узлы (7-10 см); 4) гигантские узлы (более >10 см).

Простая миома матки растет медленно и нередко годами размер узла не меняется. Эхографические признаки пролиферирующей миомы матки не специфичны. М.Н. Буланов выделил 3 особенностей позволяющие заподозрить пролиферирующую миому матки: 1) быстрый рост; 2) большие размеры узла; 3) относительно однородная эхоструктура узла. Простые узлы больших размеров имеют неоднородную эхоструктуру. Однородная эхоструктура пролиферирующего узла возможно связано с неоваскуляризацией, что приводит к хорошо развитой собственной сосудистой сети миоматозного узла [15, 16].

Нужно учитывать, что гиперплазированные участки всегда возникают в миометрии, поэтому по расположению любой миоматозный узел изначально является интрамуральным (интерстициальным). При дальнейшем

их росте, при росте в сторону серозной оболочки развивается различные типы субсерозных узлов (центрифугальный тип миомы), а при росте в сторону слизистой оболочки (центрипетальный рост) развивается субмукозный тип узла. На практике почти не бывает полностью субсерозных узлов или субмукозных узлов [15]. Исходя из этого можно сказать, что классификация FIGO (2011 г.) для обозначения локализации узлов более подходящая, как и для клиницистов, так и для специалистов УЗИ.

Согласно классификации FIGO (2011 г.):

Тип узла	Характеристика
Субмукозный	<ul style="list-style-type: none"> ⌋ Подслизистая миома на ножке, полностью локализованная в матке ⌋ Интрамуральный миоматозный узел, выступающий в полость матки более на 50% ⌋ Интрамуральный миоматозный узел, выступающий в полость матки менее на 50%
Другой	<ul style="list-style-type: none"> ⌋ Интрамуральный миоматозный узел, контактирующий с эндометрием, полностью внутривенечная ⌋ Чистый интрамуральный миоматозный узел ⌋ Субсерозно-интрамуральный миоматозный узел, выступающий в полость брюшины менее 50% ⌋ Субсерозно-интрамуральный миоматозный узел, выступающий в полость брюшины более 50% ⌋ Субсерозный миоматозный узел на ножке

Гибридный	<p>Специфический миоматозный узел (например, цервикальный миоматозный узел)</p> <p>В процесс вовлекаются, как эндометрий, так и серозная оболочка, в коде указывают две цифры – через дефис. Первая цифра обозначает связь с эндометрием, другая с серозной оболочкой.</p>
-----------	--

1.3.4. Цветовая доплерометрия в диагностике сочетанной формы миомы и аденомиоза

При проведении УЗИ цветное доплеровское картирование и доплерометрия (ЦДК), основанные на регистрации скорости движения крови, играют вспомогательную роль в диагностике сочетанной формы миомы матки и аденомиоза [28].

С конца 80-х годов прошлого века клиницисты и ученые начали широко исследовать кровообращение матки и яичников при помощи трансвагинального ультразвукового сканирования с использованием цветного доплерографического картирования (ЦДК) и доплерометрию. Сегодня общепризнана, что данный метод обеспечивает неинвазивную и детальную оценку структуры изучаемого органа и его сосудистого русла. Качественный, а также количественный анализ показателей внутриорганных кровотока позволит охарактеризовать физиологические изменения, которые происходят в матке и яичниках *in vivo* в течение целого менструального цикла, и регистрировать неоангиогенез при развитии новообразований. Трансвагинальное цветное картирование позволит точно измерять кровотоки в маточных артериях [40, 41, 52].

Учитывая высокую разрешающую способность, применяемые на сегодняшний день аппаратуры, стала возможна визуализация и идентификация даже самых мельчайших сосудов вплоть до системы микроциркуляторного русла, которые не видны при сканировании в В-режиме [12, 13, 28, 29]. Показателями, характеризующими кровотоки,

являются систолическая и диастолическая скорость кровотока, пиковая систолическая скорость, систоло-диастолическое отношение (СДО). Однако на практике применяется относительный показатель - индекс резистентности (ИР), являющийся качественным показателем, характеризующим степень кровоснабжения тканей [28, 32, 46, 47].

Группа ученых утверждают, что при выявление аденомиоза отмечается снижение амплитуды волновых колебаний и повышение сосудистой сопротивляемости, в отличие от миомы матки, где происходит возрастание скоростей кровотока и снижение сосудистой резистентности [17].

Исследования, посвященные изучению особенностей тканевого кровотока при аденомиозе с помощью метода доплерографии, не много.

В научных исследованиях отсутствует нормативная оценка показателей, характеризующих сосудистое сопротивление кровотока в маточных артериях и в очагах эндометриоидной гетеротопии при аденомиозе. Ряд авторов изучали особенности кровотока в маточных артериях, а другие авторы в сосудах, где расположены эндометриоидные гетеротопии. Ученые утверждают, что при аденомиозе средние значения индекса резистентности (ИР) в маточных артериях, колеблется в диапазоне от 0,68 до 0,90, в радиальных артериях от 0,64 до 0,77 [28, 40]. Помимо этого, для аденомиоза характерны участки повышенной эхогенности в миометрии, которые имеют не четкие контуры и гиперэхогенные включения, также отсутствие кровотока внутри очагов [15, 16, 17].

При миоме скорость кровотока в наружных подвздошных и яичниковых артериях не отличается от нормативов, а во внутренних подвздошных и маточных артериях спектр кривых скоростей кровотока повышается (систолическая и диастолическая скорости кровотока), а ИР снижается от 0,76 до 0,66 для внутренней подвздошной, и для маточной артерии от 0,65 до 0,54. [12, 13, 16].

Использование в практике цветовой доплерографии имеет существенное значение в дифференциальной диагностике узловой формы

аденомиоза и миомы матки. Р. Xavier и его соавторы описали признак усиления васкуляризации эндометрия и параэндометриальной области в позднюю секреторную фазу, по сравнению с нормой. Также важным признаком аденомиоза является повышение резистентности в маточных артериях. При аденомиозе II-III степени скорость кровотока в маточных артериях достоверно уменьшается и определяется повышение резистентности в маточных артериях в пределах 0,88-0,90 и в радиальных артериях 0,67-0,78.

Также авторами описан индекс Hatle, т.е. увеличение продолжительности полупериода фазы систолы. М.Н. Буланов в своей монографии отмечает, что измерение индекса Hatle производится между точками максимальной систолической скорости и проекцией дикротической выемки, т.е. смыкание клапанов в конце систолы. Данный показатель многие авторы расценивают как наиболее достоверный доплерометрический критерий диагностики аденомиоза II-III степени. В норме индекс Hatle $54,22 \pm 2,01$ мс, при аденомиозе показатель меняется в пределах 110 мс и более [15].

Исследование кровотока в сосудах новообразований, которые имеют свои характерные особенности, позволяет считать этот метод важным в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей матки, а также для прогнозирования интенсивности роста миоматозного узла, определения морфологического типа опухоли и определения тактики и объема оперативного лечения. Вместе с тем, в результатах многочисленных исследований, посвященных применению доплерометрии при диагностике миомы, недостаточно отражены особенности кровоснабжения различных типов миоматозного процесса в зависимости от их пролиферативной активности, что требует их дальнейшего изучения.

1.3.5. Дополнительные методы обследования сочетанной патологии миомы матки и аденомиоза.

До настоящего времени по мнениям некоторых ученых и практикующих врачей «Золотым стандартом» при диагностике эндометриоза является лапароскопия, с последующим морфологическим подтверждением диагноза. Однако оперативное вмешательство должно выполняться строго по показаниям и нельзя использовать в качестве скрининга [5, 104, 127, 156, 167]. Гистероскопия – оперативный метод визуального обследования полости матки, дающий возможность определить локализацию и величину эндометриoidных очагов и субмукозных миоматозных узлов, и степень распространенности патологического процесса, а также прицельно взять материал для морфологического исследования [8, 72, 124, 148]. Гистероскопические признаки для аденомиоза следующие: эндометриoidные ходы похожие на глазки темно-синего цвета, открыто кровоточащие ходы, неровномерный рельеф стенок матки, которые выглядят как поперечные или продольные хребты, разволокненные мышечные волокна, «отеки» стенок матки различного размера без четких контуров с эндометриoidными ходами. Все указанные недостатки ограничивает применение гистероскопии для диагностики миомы матки и аденомиоза, и делает актуальным поиск новых неинвазивных методов, не уступающих точности гистероскопии [19, 22, 36, 68, 105, 122].

Таким образом, с помощью новых технологий, таких как ЦДК с доплерометрией, МРТ, МСКТ можно диагностировать миому матки и аденомиоз в 95 - 100% случаев. Однако только лишь выявление патологии, определение суммарного объема матки на сегодняшний день недостаточно. Для подбора метода лечения сочетанной патологии и достижения адекватного результата у женщин репродуктивного возраста необходимо определить тип миоматозного узла и аденомиоза, степень его пролиферативной активности. Поэтому проблема об использовании и

разработки новых дополнительных методов диагностики остается актуальным. На сегодняшний день необходимо разработка в гинекологической практике новых информативных методов ранней диагностики сочетанной патологии миомы матки и аденомиоза с позиций доказательной медицины [17, 92].

1.3.6. Дифференциальная диагностика миомы матки и аденомиоза

Клиницистам часто приходится проводить дифференциальную диагностику между интерстициально расположенными миоматозными узлами и узловой формой аденомиоза. Миоматозные узлы на эхограммах в основном имеет сниженную эхогенность, а аденомиозный узел — повышенную. Границы миоматозного узла в основном четкие, тогда как при аденомиозе размытые, это обусловлена тем, что при аденомиозе отсутствует окружающая его соединительнотканная капсула. Иногда внутри миоматозных узлов можно определить небольшие кистозные включения, практически идентичные тем, которые можно определить на УЗИ при узловой форме аденомиозе [19, 21, 46, 191, 196].

Миоматозные узлы представляют собой расширенные сосуды, а эндометриоидные узлы кистозные включения. При цветной доплерометрии, выявление кровотока указывает на наличие миомы, а отсутствие на эндометриоз.

В ряде случаев, возникает необходимость дифференцировать расширенные сосуды миометрия и небольшие кистозные полости при аденомиозе. При этом необходимо учитывать, что при аденомиозе кистозные полости имеют округлую форму, то расширенные сосуды имеют удлиненную форму. В расширенных сосудах четко определяется кровоток, а в эндометриоидных кистозных включениях кровотока не выявляется [15, 16, 19, 28, 188, 189].

И так, сочетанная форма миомы матки и аденомиоза негативно влияет на репродуктивную и менструальную функции, снижает качества жизни

женщин, и является актуальной проблемой современной медицины [17, 89, 175, 187].

На основании представленных научных данных, можно утверждать в алгоритм и диагностики больных сочетанной патологией миомы матки и аденомиоза нужно ввести новые современные информативные методы визуальной диагностики. Обследование больных при сочетанной форме миомы матки и аденомиоза с использованием 3D-УЗИ с цветовой доплерометрией, при больших узлах использованием МРТ, позволяет определить четкую локализацию, величины, степень и форму узлов и очагов миомы матки и аденомиоза, а также даёт возможность для выполнения органосохраняющих операций у пациенток фертильного возраста или заинтересованных в сохранении репродуктивной функции.

1.4. Консервативное лечение сочетанной формы миомы матки и аденомиоза.

Учитывая тот факт, что аденомиоз, миома матки и сочетание этих двух болезней – является заболеванием пациенток фертильного возраста, то органосохраняющая терапия является самым перспективным методом. Хроническое течение заболевания и высокий риск рецидива после оперативного вмешательства, или отмены консервативной терапии требуют разработки альтернативного плана терапии на длительные сроки, вплоть до менопаузы [57].

В течение нескольких десятилетий основными выборами для лечения больных с гиперпластическими заболеваниями использовались разные группы гормональных препаратов. Гормональные препараты тормозят выделение гонадотропных гормонов гипофиза, и тем самым, подавляют функции яичников, вызывают состояние гипоэстрогении, по поводу чего, происходит уменьшение размеров матки, миоматозных узлов и обратное развитие очагов аденомиоза [20, 125, 134]. У пациенток репродуктивного возраста целью терапии является восстановление овуляторных циклов, а в

климактерического возраста, наоборот, подавление менструальной функции [19, 20].

Основными методами лечения эндометриоза являются хирургический и консервативный, каждый из которых имеет свои показания и противопоказания, преимущества и недостатки, и в принципе цели и место каждого из них в ведении больных определены. Принципом лечения является именно сохранение фертильности, в клинических рекомендациях по ведению больных эндометриозом нужна новая стратегия – терапия по возможности должна быть консервативной. А именно – эндометриоз следует начинать лечить медикаментозно и лишь при отсутствии положительного эффекта на протяжении 6 месяцев решать вопрос о целесообразности оперативного вмешательства.

В настоящее время актуальной проблемой является лечение диффузной формы аденомиоза как наиболее труднодиагностируемой и не поддающейся лечению. Клиническое течение внутреннего эндометриоза и данные инструментальных диагностических методов исследования определяют показания к соответствующему лечению. Терапия включает в себя гормональную, хирургическую, и комбинированную методы. Основным выбором терапии должно быть восстановление репродуктивной системы пациенток и конечно же, уменьшение клинических проявлений, особенно болевого синдрома, ухудшающего качество жизни женщины [23, 36]. В литературе по консервативному лечению как аденомиоза, так и для миомы матки предложены следующие препараты: комбинированные гормональные контрацептивы; прогестины; нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики. Препараты второй линии следующие: агонисты ГнРГ и возвратная терапия; левоноргестрел выделяющая внутриматочная система эндометриоза [4, 29].

Последние данные исследований свидетельствуют, что гормональная терапия обладает высокой эффективностью в отношении симптомов эндометриоза, но не в отношении восстановления репродуктивной системы

[107]. Основной целью медикаментозной терапии эндометриоза является: остановить прогрессирование процесса, путём подавления секреции эстрогенов яичниками, в частности, наиболее самых активных из них – это 17 β -эстрадиола, подавить овуляцию, индуцировать состояние гипоэстрогении, а также вызвать атрофию очагов внутреннего эндометриоза [37].

Консервативное лечение может стать компонентом терапии или быть самостоятельным методом. Главную роль берет на себя нестероидные противовоспалительные препараты, также гормональные или антигормональные препараты, эффект терапии основан на создание гипоэстрогенного состояния, подавление стероидогенеза в яичниках. Между тем, эти препараты оральные или инъекционные гормональные контрацептивы, прогестагены, антигонадотропины, производные андрогенов и, конечно же, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [45]. Препарат следует подбирать строго индивидуально, нужно учесть побочные эффекты, по возможности нужно начинать терапию с наименее агрессивного. Эндометриоз, к сожалению, является не только заболеванием репродуктивной системы, но также он является заболеванием всего организма, поэтому, необходимо проводить комплексную терапию с учетом всех звеньев патогенеза [107, 125].

На сегодняшний день одним из ключевых стандартов лечения считается препарат, содержащий «диеногест». Диеногест – это прогестаген четвертого поколения с селективной активностью 19-нортестостерона и прогестерона, который активировать только прогестероновые рецепторы и не имеет ни андрогенного, ни эстрогенного или глюкокортикоидного действия [84, 113, 164, 183]. Диеногест кроме мощного прогестагенного эффекта еще обладает антиэстрогенными, антипролиферативными, противовоспалительными, антиангиогенными эффектами и нормализует локальные иммунные нарушения [62, 63, 64, 165, 183, 184].

Антипролиферативный эффект ДНГ тесно взаимосвязан с его противовоспалительным действием.

В многочисленных клинических исследованиях показано, что ДНГ в дозе 2 мг/сут успешно купирует боли вызванные эндометриозом: дисменорею, диспареунию, предменструальную боль и тазовую боль. [37, 93]. По данным объективной оценки интенсивности боли ДНГ показал сходную эффективность с аГнРГ. Доказано значимое снижение эндометриоидных очагов на тазовой брюшине по данным rAFS в ходе повторной лапароскопии после проведенного курса лечения ДНГ, в том числе в исследованиях продолжительностью до 52-75 недель [23, 24, 36, 57, 76].

1.4.1. Консервативные методы лечения миомы матки

На сегодняшний день наиболее распространенным методом лечения этого заболевания все еще остается гистерэктомия, приводящая не только к потере репродуктивного органа, но и репродуктивной функции [8]. Каждый год по всему миру около 1 млн женщин подвергаются гистерэктомии по поводу миомы матки, из них 70% приходится в репродуктивном возрасте. [55]. Нет никаких научных исследований их влияния на регуляторно-адаптивные возможности послеоперационных пациенток [52].

Учитывая все послеоперационные осложнения и потерю репродуктивного органа, одним из приоритетных направлений терапии становится органосохраняющее лечение миомы матки [9, 14, 34, 54, 78, 79].

За последнее десятилетие расширились возможности уменьшения размеров узла через медикаментозного лечения, который на сегодняшний день является важным аргументом при выборе тактики хирургического лечения [52]. Самой эффективной клинико-фармакологической группой лекарственных средств, вызывающих наиболее значимый регресс миоматозных узлов, до сих пор являлись агонисты ГнРГ (а-ГнРГ) [20, 44, 45, 134, 190, 192]. Но на сегодняшний день в практике появился новый

эффективный препарат с патогенетическим механизмом действия – улипристал-ацетат, который даёт возможность по-новому взглянуть на возможности консервативного лечения в различных возрастных группах больных.

Современные научные исследования патогенеза миомы матки свидетельствуют о том, что раннее диагностирование и проведение патогенетически обоснованной терапии, могут заменить оперативное радикальное вмешательство или намного уменьшить его объем [18, 70, 71, 80, 118, 119]. В основу консервативной терапии входит гормональная и симптоматическая терапии [44, 45, 53, 78, 79, 111].

Как известно, андрогены являются естественными ингибиторами эстрогенов, они блокируют цикл Кребса и тем самым, подавляют развитие фолликулов и образование желтого тела, угнетают пролиферацию эндометрия и метаболические процессы в опухолях. Однако применение андрогенов больше приемлемо у женщин в перименопаузальном возрасте.

Гестагены (норколут, туринал, 17-ОПК) долгое время занимали ведущую роль в лечении миомы матки. Появившиеся позже антигонадотропины (даназол, данол, дановал) также стали широко применяться в лечение миомы, особенно сопровождавшиеся кровотечениями. Антагонисты ГнРГ вызывают полную блокаду мембранных рецепторов ГнРГ клеток гипофиза, продуцирующих гонадотропины, без предварительной активации, но эти препараты не вызывает значимую редукцию узлов, хотя ряд исследователей показывают высокую эффективность этих препаратов при лечении аденомиоза [17, 132, 133, 134, 135].

Гестринон – является препаратом стабилизирующий рост узлов и обладает антиэстрогенным, антигонадотропным, антигестагенным и антиандрогенным действиями [110, 118]. Однако исследования в гинекологической практике показали, что эти препараты более эффективны

при гиперпластических процессах эндометрия, чем тормозящее их влияние на процесс роста миомы.

Мнение исследователей в отношении дооперационной подготовки агонистами ГнРГ расходятся. Назначение этих препаратов на несколько месяцев дооперационном периоде приводит к прекращению обильных менструальных кровотечений и нормализации уровня гемоглобина у пациенток вторичной постгеморрагической анемией [44, 45, 195]. Но некоторые ученые отрицают его эффективность по отношению воздействия к снижению кровопотери во время операции и облегчения удаления миоматозных узлов при миомэктомии. Другие же авторы отмечают уменьшение размеров миоматозных узлов во время лечения агонистами гонадолиберина (диферелин, бусерелин) в течение 6 месяцев на 30-70%. Однако, следует отметить, что после первоначального уменьшения размеров миоматозных узлов на фоне лечения, в дальнейшем они быстро восстанавливаются и прогрессируют. Этот процесс обусловлен тем, что под влиянием препаратов а-ГнРГ, повышаются концентрации рецепторов эстрадиола в тканях миомы [134, 163].

Некоторые авторы, наоборот, указывают на технические трудности во время хирургического вмешательства, при выделении миоматозных узлов из окружающего неизмененного миометрия, после лечения препаратами а-ГнРГ, что связывают этот процесс с разрыхлением и частичным рассасыванием псевдокапсулы миоматозного узла [134]. Отмечались случаи рецидивов узлов после лапароскопических миомэктомий, произведенных после назначения а-ГнРГ [170]. В то время как другие исследователи приводят данные о том что, назначение препаратов а-ГнРГ после проведения миомэктомии в течение 3-6 месяцев, оказывает противорецидивное влияние [125].

Таким образом, гормонотерапия миомы матки приводит к торможению роста и уменьшению размеров узлов, также уменьшается мено- и метроррагии, боли в малом тазу, но они имеют множество побочных

эффектов, одни из них «маскирование» мелких узлов во время операции, поэтому при отмене препарата нередко возобновляется их рост и рецидив опухоли [18, 33, 38, 39, 52].

Улипристал-ацетата является селективным модулятором прогестероновых рецепторов (СМПР), его применение позволяет предложить различные схемы консервативной медикаментозной терапии. Вначале препарат был предложен в качестве медикамента для предоперационной подготовки больных с миомой матки [111, 119, 123, 169, 179]. В международных исследованиях было доказано, что улипристал-ацетат модулирует содержание прогестероновых рецепторов, тем самым способствует снижению пролиферативных процессов в миометрии и повышению апоптоза [7, 36, 103, 182]. Такими действиями препарат приводит к аменорее у пациенток с менометроррагиями и способствует повышению гемоглобина, уменьшает размеры крупных узлов. Результаты применения препарата по 5 или 10 мг ежедневно в течение 3-х месяцев показали, что после приема препарата размеры узлов значительно уменьшались, а кровопотеря во время операции снижалась за счет более облегченной энуклеации узлов [66, 88, 99, 116, 117, 119].

Таким образом, сегодня нельзя сказать, что методы консервативного лечения, предложенные в лечении миомы матки, достаточно эффективны и оправдают надежды. Сегодня гормональная терапия еще не доказала свою эффективность полностью устранять миоматозные узлы, препараты могут стать временным средством до- и послеоперационном периоде. Поэтому разработка новых методов консервативного лечения позволила бы проводить органосохраняющее лечение и восстанавливать репродуктивную функцию у женщин, что указывает на актуальность проводимых в мире исследований.

1.5. Современные хирургические методы лечения сочетанной формы миомы матки и аденомиоза

В настоящее время при сочетании миомы матки и аденомиоза основным методом лечения остаётся хирургический. Некоторые ученые даже подчеркивают, что диффузная или узловая форма аденомиоза, а также сочетание аденомиоза с миомой матки и патологией эндометрия является абсолютным показанием для хирургического лечения. На сегодняшний день хирургической радикальной терапии подвергаются около 70% женщин с миомой матки и аденомиозом. Во многих странах мира частота гистерэктомии колеблется в пределах 25 до 38% среди всех хирургических вмешательств и является самым распространенным оперативным вмешательством в области гинекологии. Исследования доказали развитие постгистерэктомического синдрома у многих оперированных пациенток (32-79%), это свидетельствует о необходимости реабилитации данных больных. Лечение постгистерэктомического синдрома проводят препаратами заместительной гормональной терапией, а также с помощью нетрадиционной терапии. Однако эффективность этих препаратов не всегда улучшает качество жизни женщины [17, 66, 67, 78, 79, 132].

В настоящее время многие ученые поддерживают мнение о большей эффективности применения комбинированного, т.е. хирургического и консервативного лечения при эндометриозе и миоме матки [48, 87].

Для выбора тактики лечения имеет значение характер сочетания миомы и аденомиоза, диффузная форма или узловая, очаговая, количество и размеры узлов миоматозных узлов, их локализация и вид (простая или пролиферирующая миома) [52].

При оперативном вмешательстве по поводу сочетанной патологии миомы матки и аденомиоза предпочтение отдаётся лапароскопии и гистерорезектоскопии [17, 105, 153, 174]. Широкое внедрение лапароскопии в гинекологическую практику для проведения миомэктомии и

удаления эндометриоидных очагов и/или узлов позволяет сделать операцию малоинвазивной, менее травматичной, с меньшей кровопотерей [4, 5, 100, 107, 172].

По сравнению с гистерэктомией миомэктомия является органосохраняющей операцией, но в некоторых случаях при неудачном расположении узла (интрамурально-субмукозная локализация большого узла) выполняется радикальная операция – ампутация матки молодой женщине. Кроме того, операция сопровождается кровоточивостью ложа узла, повышенной кровопотерей и требует проведения гемостаза наложением швов.

Миомэктомия сегодня выполняется лапаротомным или лапароскопическим путями, иногда при затруднении выведения узла применяется кольпотомный доступ или минилапаротомия, т.е. при необходимости выполняется комбинированный доступ. Это способствует уменьшению койко-дней, быстрой реабилитации и восстановлению трудоспособности больных после лапароскопии, а также быстрому восстановлению фертильности [52].

И так, на сегодняшний день существующие хирургические методы лечения и миомы матки, и аденомиоза и в их сочетании могут способствовать удалению очагов и сохранению матки. Однако известно, что рецидивирование патологических очагов после оперативных вмешательств достигает 30-45% [38, 39, 75]. Следовательно, лишь удаление патологических очагов не всегда решает проблемы лечения обеих заболеваний. Только комбинированное комплексное лечение может способствовать органосохраняющему лечению.

Таким образом, органосохраняющая операция сопровождается сложными обменными и гормональными нарушениями, вегето-невротическими сдвигами и разрушением цепи гормональной регуляции полового цикла. Хирургические радикальные вмешательства очень травматичны: из-за этой процедуры молодые женщины теряют репродуктивную функцию, а у женщин старшего возраста усугубляются сопутствующие соматические

заболевания, в частности, увеличивается риск преждевременного истощения яичников, сердечно-сосудистых осложнений, психосексуальной дисфункции. Находясь в трудоспособном возрасте, нередко в расцвете своей карьеры, женщины с климактерическим и постгистерэктомическим синдромом сталкиваются с множеством проблем, которые рано или поздно снижают качество жизни женщины, ее работоспособность и приводят к проблемам в семье и в трудовом коллективе. Все это свидетельствует о том, что при своевременном обращении женщины с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза, можно избежать радикальных операций, путем применения медикаментозного и при необходимости, консервативного хирургического лечения. Поэтому данная проблема считается социально значимой.

1.5.1. Другие малоинвазивные методы лечения миомы матки и аденомиоза

Селективная эмболизация маточных артерий в настоящее время стал широко использоваться при лечении миомы матки [69, 91]. Главный механизм эмболизации маточных артерий – это вызвать некроз миоматозных узлов, а миометрий при процедуре страдает меньше всего, учитывая богатого коллатерального кровообращения. По результатам морфологических исследований ученые доказали, что после выполнения ЭМА миоматозные узлы подвергаются дистрофическим, некробиотическим и некротическим изменениям. В зависимости от характера окклюзии маточных артерий развиваются разные варианты некроза узла [138]. К сожалению, как и все остальные методы лечения, данный метод также имеет свои недостатки: это в первую очередь, невозможность выполнения данной процедуры у женщин с непереносимостью рентген-контрастных препаратов, при воспалительных процессах органов малого таза, почечной недостаточности, наличии сосудистого порока развития и васкулите, а также неуправляемой коагулопатии [49, 73, 77]. Самым серьезным осложнением процедуры является эмболия легочной артерии, а ишемическое повреждение матки

может стать необратимой и причиной к гистерэктомии. Восстановление коллатерального кровообращения, может стать причиной рецидивного роста миоматозных узлов. Многие авторы описали результаты лечения путем селективной эмболизации маточных артерий, где приводятся данные о восстановлении репродуктивной функции и наступление беременности, тем не менее большинство из них закончились репродуктивной потерей [49, 179, 197].

В начале нового столетия компания Insightec предложила новую методику неинвазивного хирургического лечения миомы матки так называемая – FUS (Focused Ultrasound Surgery -хирургия фокусированным ультразвуком). FUS действует на ткани миомы с помощью термокоагуляцию и создает селективный коагуляционный некроз в точке фокуса. FUS терапия проводится или в большом или малом объеме, длительность процедуры зависит от объема узла. При малых объемах операции FUS, длительность процедуры занимает около 1,5-2 часов, при этом абляции подвергается около 30-35% объема миоматозного узла. При небольших узлах процедура занимает несколько минут. При больших объемах FUS терапии абляции подвергается около 70% объема миоматозного узла, а длительность операции занимает 3-4 часа. [43, 126, 181].

Анализ современной литературы показал, что за последние годы, достигнут прогресс в вопросах лечения и диагностики миомы матки и аденомиоза. Но при сочетании этих двух патологий в научной литературе очень мало исследований, посвященных диагностике и лечению. Так, если в конце прошлого столетия наиболее эффективным методом лечения этих болезней являлась радикальная операция и вопрос этиологии, патогенеза считался уже решенным, то в настоящее время показали необходимость продолжения исследований путем использования новых методов диагностики.

Таким образом, предложено многочисленные методы инвазивного и не инвазивного, органосохраняющего и радикального оперативного лечения

сочетанной формы миомы матки и аденомиоза. Однако до настоящего времени нет четкой картины критериев выбора и оптимальности использования того или иного метода лечения сочетанной патологии. Необходим более дифференцированный подход к выбору тактики лечения для каждой конкретной пациентки с учетом ее возраста, клинической картины заболевания, в зависимости от репродуктивной функции женщины. Это позволит снизить частоту радикальных хирургических вмешательств, особенно у женщин репродуктивного возраста.

Новые направления в консервативном лечении миомы матки является применение улипристал-ацетата, являющейся селективным модулятором прогестероновых рецепторов, при аденомиозе диеногест – прогестерон четвертого поколения с селективной активностью 19-нортестостерона и прогестерона. Проводимые в настоящее время во всех странах Европы научные исследования по применению этих двух препаратов для лечения миомы и аденомиоза подтверждают его эффективность. Однако сочетанная патология требует дальнейшего изучения вопросов этиологии и патогенеза в свете новых научных исследований. На сегодняшний день не разработаны стандарты лечения сочетанной патологии в зависимости от возраста женщин, особенностей сочетания, выраженности клинических проявлений, роста и пролиферативной активности миоматозных узлов, характера аденомиоза и репродуктивной функции. Все это свидетельствует об актуальности проблемы и явилось основой для проведения данного исследования.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ФОРМЫ МИОМЫ И АДЕНОМИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Нами проведены ретроспективные исследования анамнеза, состояния репродуктивной функции, клиники и результатов лечения женщин с миомой матки. Всего изучено 511 историй болезни женщин, поступавших на оперативное лечение по поводу миомы матки в гинекологическое отделение III клиники ТМА г. Ташкента за период 2013-2017 гг. Для анализа использованы также материалы операционных журналов и результатов гистологических исследований.

Основу данного исследования составил проспективный анализ 165 женщин с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза, и с изолированным аденомиозом и миомой матки, клиническое течение болезней, состояния репродуктивной функции.

Пациенткам, которые находились под наблюдением проведены следующие обследования: ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием маточных артерий, внутри- и вокруг узловой кровотоков аденомиозных и миоматозных узлов, иммунологическое исследование, гистологическое исследование удаленных маток оперированных женщин с диагнозом миома матки, аденомиоз и сочетание миомы с аденомиозом.

Все пациентки разделены на 3 группы:

1-группа – 75 женщин с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза;

2-группа – 47 женщин с аденомиозом;

3-группа – 43 женщин с миомой матки.

Контрольную группу составили 21 здоровых женщин.

В ретроспективном исследовании оперированные женщины разделены на возрастные группы. Удельный вес различных возрастных групп составил: 20-29 лет – 3,7% (19 больных), средний возраст составил – $25,8 \pm 0,40$; 30-39 лет - 24,5% (125 больных), средний возраст – $34,8 \pm 0,21$; 40-45 лет – 37,6% (192 больные), средний возраст $43 \pm 0,16$; 46 лет и выше – 34,2% (175 больных), средний возраст четвертой группы составил – $54 \pm 0,48$. Следовательно, наиболее часто оперативные вмешательства при миоме матки были проведены в возрасте старше 40 лет (71,8%). Однако обращает на себя внимание женщины активного репродуктивного возраста 20-29 лет. Это свидетельствует о раннем возникновении заболеваний, характерных для более старшего репродуктивного возраста.

Учитывая, что в исследование изучались женщины репродуктивного возраста, пациентки старше 45 лет были исключены из исследования. Также критериями исключения из исследования составили беременные женщины с миомой матки и аденомиозом, женщины с подозрением на саркому.

Путем анкетирования тщательно изучены жалобы, собран анамнез перенесенных заболеваний и детских инфекционных болезней, сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных болезней. Также изучались анамнез менструальной функции, акушерский и гинекологический анамнез обследованных пациенток, история развития заболевания.

Среди обследованных были и женщины с бесплодием, учитывая разнообразность этиологических факторов бесплодия, обследованы оба партнера с целью исключения мужского фактора.

В динамике обследования, терапии и реабилитации оценивался гинекологический статус всех женщин. Особое внимание обращали на течение сочетанной формы миомы и аденомиоза и сравнивали с клинической формы миомы или эндометриоза. Кроме того, изучали сопутствующие хронические воспалительные заболевания, гиперпластические процессы эндометрия. Хотя диагностика миомы матки не вызывала затруднений и можно установить диагноз с помощью любых портативных ультразвуковых

аппаратов, но аденомиоз не всегда удается диагностировать. Некоторые пациентки, находящиеся в группе больных с миомой, после дополнительного обследования и обнаружения аденомиозных очагов были переведены в группу сочетанной формы миомы матки и аденомиоза. За последнее 7-8 лет, разработаны ультразвуковые аппараты с TV датчиками класса эксперт и премиум, которые помогают не только установить диагноз миомы, аденомиоза или их сочетания, но и определить виды аденомиоза, его распространенность, размеры очагов, а с помощью доплерографии определить качество кровоснабжение очагов.

Всем пациенткам проведен гинекологический осмотр. Во время осмотра определялась размеры матки и её консистенция. При аденомиозе матка приобретала шаровидную форму, слегка смягченной консистенции, увеличенную в размерах перед и уменьшением размеров после менструации. При миоме матки, матка была увеличенная по размеру и уплотненная по консистенции, при субсерозных узлах контуры матки неровные и бугристые, а при субмукозных и интрамуральных узлах, отмечалось увеличение её размера, но контуры не были деформированы. Особое затруднение во время гинекологического осмотра создавало установление диагноза сочетания миомы матки и аденомиоза.

2.2. Лабораторные и инструментальные методы

Все пациентки, госпитализированные на оперативное лечение, проходили плановое обследование, включающее общий анализ крови, развернутый анализ крови, коагулограмма, иммунологические исследования, биохимический анализ крови, общий анализ мазка (исследование мазка из трех точек), бактериологическое исследование микрофлоры с определением чувствительности к антибиотикам.

2.2.1. Методы функциональной диагностики

У женщин с подозрением на аденомиоз и миому матки, выявленные при сборе жалоб и анамнеза, при гинекологическом осмотре, диагноз подтверждался ультразвуковым исследованием органов малого таза. УЗИ проводилось в клинике Хорев и Никомед. Исследование проводилось на аппаратах MINDRAY DC7, тип и частота датчика C 5-2 и ESAOTE Mylabe 7c, тип датчика VC2541, с частотой 3,5 МГц. (серии продольных и поперечных сечений с использованием аппарата, работающего по принципу «серой шкалы» на аппарате). Высокие частоты датчиков УЗИ позволяли диагностировать участки аденомиоза, которых портативные аппараты не могли «увидеть», дифференцировать узлы миомы от аденомиозных узлов (которых ранее на УЗИ описали как миоматозные узлы), расположение, количество и размеры узлов, при сочетанных формах определяли форму аденомиоза которое больше всего сочетается с миомой, множественные или одиночные узлы.

Также проводилась доплерографическое исследование для оценки качества перинодулярного и интранодулярного кровотока аденомиозных и миоматозных узлов использовали относительный показатель индекс резистентности ИР. Допплерометрические исследования также проводили в клиниках Хорев (врач Каюмова Р.Р.) и Никомед (врач Абдуллажанова Н.А.).

2.2.2. Иммунологические исследования

В лаборатории цитокинов института иммунологии АН РУз проводилась иммунологическое исследования (директор Т.У. Арипова). Состояние иммунной системы пациенток проводили до и после лечения, что позволило определить степень нарушений иммунной системы и их взаимосвязь с наличием патологий аденомиоза и миомы матки, в разных типах аденомиоза и миоматозных узлов у женщин. С этой целью у пациенток

контрольной группы и обследуемых групп брали по 5 мл периферической крови из локтевой вены в сухую пробирку.

Было изучено содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови путем иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» набором реагентов А-8768, РФ, Новосибирск (с.н.с. Петрова Т.А.). Тестовый набор предназначен для определения количества цитокинов в биологических жидкостях пациенток. Определяли уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , и противовоспалительных цитокинов - ИЛ-10 и VEGF.

Интерлейкин-1 – является цитокином широкого спектра действия, продуцируется в основном макрофагами и играет пусковую роль в пусковых реакциях иммунитета, реакциях воспаления, также участвует в регуляции гемопоза и является медиатором взаимодействий между иммунной и нервной системами.

Интерлейкин-6 – является многофункциональным цитокином, продуцируется преимущественно фибробластами и макрофагами. Этот цитокин также как и интерлейкин-1 занимает передовое место в развитии иммунных реакций и воспаления, участвует в процессе регулирования кроветворения, работает ростовым фактором плазматических клеток, также активно участвует в межсистемных взаимодействиях. Также влияет на синтез белков, способствует обострению хронических и острых воспалительных процессов, и имеет противовирусное действие.

ФНО- α – важный провоспалительный цитокин. Под действием этого цитокина увеличивается количество молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов и способствует привлечению лейкоцитов в очаг воспаления. Также под действием ФНО- α происходит активация клеток, участвующих в воспалительной реакции, увеличивается количество молекул основного комплекса гистологической совместимости на поверхности инфицированных клеток, что способствует их разрушению цитотоксическими клетками.

Противовоспалительные цитокины способны подавлять транскрипцию генов провоспалительных генов в клетках продуцентах, индуцировать синтез рецепторных антагонистов интерлейкинов, усиливать образование растворимых рецепторов и посредством down-регуляции снижать плотность провоспалительных рецепторов на клетках.

Интерлейкин-10 – противовоспалительный цитокин с молекулярной массой 17-21 кДа. ИЛ-10 обладает противовоспалительным свойством. Продуцируется Т-клетками, можно рассматривать как антагонист других цитокинов. В тоже время ИЛ-10 может активировать синтез иммуноглобулина-Е, в конечном итоге поддерживает развитие гуморального иммунитета, создает антипаразитарную защиту и усиливает аллергическую реактивность организма. ИЛ-10 обнаружен и в материнском молоке, и способствует защите от синдромов воспаления кишечника у новорожденных.

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза (рост новых сосудов), часто повышается при возникновении образований в органах и тканях человека.

2.3. Морфологические исследования

Морфологические исследования удаленных маток проводились с целью изучения сосудистых изменений при сочетании аденомиоза с миомой матки, диффузном аденомиозе матки, узловом аденомиозе и при миоме. Изучались также типы миоматозных узлов, а при сочетанной форме определяли какой вид узлов (простой или пролиферирующий) чаще всего выявляется.

Морфологические исследования удаленных органов (после ампутации и экстирпации матки) проводили в Республиканском Центре патологической анатомии (директор профессор Исмоилов Р.И., профессор Турсунов Х.З.). Общее количество макропрепаратов – 30 удалённых маток. Среди макропрепаратов были удаленные матки по поводу диффузного или

узлового аденомиоза с сочетанием миоматозных узлов, по поводу миомы матки разной локализации. При микроскопической оценке, подвергнутые морфологическому исследованию опухоли отнесены к простым или пролиферирующим лейомиомам.

Таким образом, рандомизация групп на больных с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза, и группы с изолированным аденомиозом и миомой матки проводилась с учетом результатов комплексного обследования:

1. Ультразвуковое исследование органов малого таза: проводилась биометрия размеров матки, аденомиозных и миоматозных узлов, доплерометрические исследования качества кровотока вокруг аденомиозных и миоматозных узлов, и при диффузном аденомиозе маточных артерий с помощью энергетического доплера;

2. Иммунологические исследования (определение цитокинового статуса - уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных (сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF и ИЛ-10) цитокинов);

3. Морфологические исследования удаленных органов с сочетанной патологией, и патологии в отдельности, макроскопия и микроскопия.

4. Учитывая имевшееся в анамнезе бесплодие, части пациенток проводились рентгенологические исследования (краниография, гистеросальпингография);

2.4. Статистические методы исследования

Полученные нами данные при диссертационном исследовании подвергли статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2010, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались такие методы как вариационной параметрической и непараметрической статистики, с расчетом средней арифметической

изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки средней (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера).

Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы “Statistica 6.0”.

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ВИДЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Частота и характер оперативных вмешательств по поводу миомы матки и аденомиоза (ретроспективное исследование)

Нами проведены ретроспективные исследования анамнеза, состояния репродуктивной функции, клиники и результатов лечения женщин с миомой матки. Всего изучено 511 историй болезни женщин, поступавших на оперативное лечение по поводу миомы матки в гинекологическое отделение III клиники ТМА г. Ташкента за период 2013-2017 гг. Для анализа использованы также материалы операционных журналов и результатов гистологических исследований. Результаты исследования показали, что операции по поводу миомы составили одну треть от общего числа гинекологических операций.

Анализ возраста проведения оперативного лечения пациенток показал, что удельный вес различных возрастных групп составил: 20-29 лет – 3,7% (19 больных); 30-39 лет - 24,5% (125 больных); 40-45 лет – 37,6% (192 больные); 46 лет и выше – 34,2% (175 больных). Следовательно, наиболее часто оперативные вмешательства при миоме матки были проведены в возрасте старше 40 лет (71,8%). Оперативные вмешательства у женщин молодого репродуктивного возраста (6,8%) указывает на «омоложение» заболевания.

Результаты и их обсуждение. В отделении гинекологии III клиники ТМА за период 2013-2017 гг. проведено 1298 операций, из них 511 операций (39,4%) произведено по поводу миомы матки (табл.3.1). Частота операций по поводу миомы матки по годам различная и колебалась от 30,3% до 55,5%. Обращает на себя внимание, что дооперационный диагноз аденомиоз не был выявлен.

Таблица 3.1

Показания к оперативному лечению (ретроспективное исследование)

Диагноз	2013 г.		2014 г.		2015 г.		2016 г.		2017 г.	
	абс.	%								
Миома матки	111	55,5	65	30,4	90	37,8	105	51,7	140	46,5
Киста яичников	65	32,5	115	53,7	81	34,0	75	37,0	94	31,2
Внематочная беременность	24	12,0	18	8,4	12	5,1	9	4,4	20	6,7
Аномальные маточные кровотечения	-	-	16	7,5	55	23,1	14	6,9	47	15,6
Всего больных	200	100,0	214	100,0	238	100,0	203	100,0	301	100,0

Показаниями к операции у этих больных были преимущественно диагноз симптомная миома матки, главным симптомом которой были аномальные маточные кровотечения – у 89% (455), нарушение функции соседних органов из-за сдавления опухолью – у 2% (10), миома больших размеров – у 5% (26), синдром быстрого роста миомы – у 4% (20) пациенток. Это указывает на большую длительность заболевания и позднее обращение пациенток к врачу.

У молодых женщин репродуктивного возраста показанием к операции было бесплодие и миома матки – в 6,8%, всем им произведена органосохраняющая операция миомэктомия. Изучение анамнеза пациенток показало, что у трети больных ранее было проведено консервативное лечение миомы, которое оказалось неэффективным.

Нами также изучен объем оперативного лечения, проведенный у больных (табл. 3.2). Так, чаще всего проведена надвлагалищная ампутация матки (НАМ), которая в общей сложности за эти годы составляла 57,9% (296) от всех операций, далее по частоте следует операция экстирпации матки 24,7% (126), подавляющее число этих операций сопровождалось также удалением придатков. Учитывая возрастной состав оперированных женщин,

можно считать, что радикальная операция проводилась с учетом возраста пациенток, т.е. в позднем репродуктивном возрасте.

Таблица 3.2.

Объем оперативного вмешательства у больных с миомой матки

Возраст	Миомэктомия		НАМ		Экстирпация		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
20-29	15	16,9	4	1,3	-	-	19	3,7
30-39	53	59,5	68	23,0	4	3,1	125	24,5
40-45	17	19,1	137	46,3	38	30,2	192	37,6
46 и <	4	4,5	87	29,4	84	66,7	175	34,2
Всего операций	89	100%	296	100%	126	100%	511	100%

Обращает на себя внимание увеличение за последние годы частоты органосохраняющей операции миомэктомии, которая составила 17,4% (89) от всех операций. В возрасте 20-29 лет чаще всего проведена органосохраняющая операция миомэктомия – 16,9%, эти операций проведены по поводу миомы и бесплодия. Однако у 4 пациенток оперативные вмешательства закончились потерей репродуктивного органа. В возрасте 30-39 лет НАМ произведена почти у четверти пациенток, частота операции миомэктомия – произведена более, чем в половине случаев (53), среди них были и пациентки с бесплодием, по поводу чего произведена органосохраняющая операция. У 3,1% (4) больных произведена экстирпация матки. В возрасте старше 40-45 лет, как и во 2-возрастной группе больше всего проведена операция НАМ 46,3% (137), дальше по частоте следует экстирпация матки – у 38 пациенток, органосохраняющая операция проведена всего у 19,1% (17) пациенток. В возрасте старше 46 лет и более экстирпация матки произведена более чем в 2 раза чаще, чем НАМ. Всего же у женщин до 40 лет 13% операций были органосохраняющими, а остальные заканчивались потерей репродуктивного органа.

Гистологические исследования удаленных препаратов матки или миоматозных узлов показали, что наиболее часто выявлялась лейомиома или фибромиома, в том числе с вторичной дистрофией узла, что характерно для простой миомы – у 89,0% пациентов. Проллиферирующая или растущая миома выявлялась намного реже, всего в 7,0% случаев. В одной трети случаев выявлено сочетание миомы с аденомиозом (32% случаев), при этом диагноз аденомиоза не был установлен до операции. Необходимо отметить, что именно сочетание миомы с аденомиозом чаще всего являлось показанием для радикальной операции ввиду клинической картины, частых кровотечений.

Результаты исследования показали, что частота оперативного лечения по поводу миомы матки составила 39,4% от всех проведенных за изучаемый период операций. За последние 5 лет отмечено повышение частоты радикальных органосохраняющих операций и среди женщин репродуктивного возраста. Сочетанные пролиферирующей формы миомы и аденомиоза являются причиной кровотечений и показанием для оперативного лечения. Диагноз аденомиоза в одной трети случаев устанавливается после операции при гистологическом исследовании удаленных тканей, что согласуется с данными литературы. Изучение возраста больных показало, что сочетанные формы встречаются чаще всего у женщин в пре- и постменопаузальном периоде. Фибромиома матки чаще встречается в позднем репродуктивном периоде, а в репродуктивном возрасте чаще выявляется лейомиома. Сочетание миомы с аденомиозом является причиной низкой эффективности консервативного лечения и приводит к операции и потере репродуктивного органа. Это, несомненно, требует повышения качества диагностики, раннего выявления миомы и аденомиоза, совершенствования консервативного органосохраняющего лечения.

Таким образом, для выявления сочетанных форм миомы и аденомиоза необходимо ультразвуковое исследование на аппаратах эксперт-класса с высокой разрешающей способностью. Своевременное установление диагноза

и проведение медикаментозного лечения позволяют снизить частоту радикальных операций.

3.2. Характер перенесенных в анамнезе заболеваний у пациенток с сочетанной патологией

Проспективные исследования проведены у 165 пациенток репродуктивного возраста, находившихся под нашим наблюдением, которые после обследования были разделены на 3 группы:

1-группа – 75 пациенток с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза;

2-группа – 47 пациенток с чистым аденомиозом;

3-группа – 43 пациенток с миомой матки.

Контрольную группу составили 21 здоровые женщины.

Возраст пациенток соответствовал репродуктивному возрасту по критериям ВОЗ и варьировал от 20 до 45 лет. Средний возраст составил в 1 группе – $38,4 \pm 0,48$ лет, во 2 группе – $35,1 \pm 0,89$ лет, в 3 группе – $37,5 \pm 0,88$ лет, в контрольной группе – $34,8 \pm 1,27$ лет, т.е. группы были равнозначные и сравнимые (табл. 3.3).

Изучение возрастных групп, обследованных показало, что во всех группах женщины позднего репродуктивного возраста составляют основную часть пациенток. При этом если во второй группе женщины в возрасте 35-39 лет составляют большую часть больных (40,4%), то в 1 и 3 группах преобладали женщины в возрасте 40-45 лет (48,0 и 41,9% соответственно).

Изучен наследственный анамнез пациенток и выявлено что в 1-группе у 36 (48%) женщин с сочетанной формой заболевания близкие родственницы также страдали той или иной формой заболевания. В группах с изолированными формами заболевания наследственная взаимосвязь встречалась значительно меньше: во второй группе – 13 (27,7%), в третьей – 11 (25,6%).

Нами также изучен анамнез перенесенных детских инфекционных заболеваний и соматических заболеваний.

Таблица 3.3

Возраст обследованных больных

Возраст	Контрольная группа, n= 21		1 группа, n= 75		2 группа, n= 47		3 группа, n= 43	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20-24	-	-	-	-	3	6,4±3,6	1	2,3±2,3
25-29	4	19,1±8,8	3	4,0±2,3	4	8,5±4,1	3	7,0±3,9
30-34	10	47,6±11,2	8	10,7±3,6**	11	23,4±6,2	8	18,6±6,0*
35-39	2	9,5±6,6	28	37,3±5,6**	19	40,4±7,2**	13	30,2±7,1*
40-45	5	23,8±9,5	36	48,0±5,8*	10	21,3±6,0	18	41,9±7,6
Средний возраст	34,8±1,27		38,4±0,48*		35,1±0,89		37,5±0,88	

Примечание: *- достоверно по сравнению показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01)

Во всех трех группах, также, как и в контрольной группе, наиболее частыми из перенесенных заболеваний были острые респираторные заболевания, бронхиты, реже пневмония (табл.3.4). Но частота в основных группах их все же была достоверно выше (P<0,001), чем в контрольной группе.

Анализ ранее перенесенных заболеваний и имеющихся в настоящее время соматических заболеваний показал, что у большей части пациенток в анамнезе имелись два и более заболевания. Так, например, 68% пациенток 1 группы (с сочетанием миомы матки и аденомиоза), 57,5% пациенток 2 группы (с аденомиозом) и 61,7% пациенток 3 группы (с миомой матки) перенесли два и более различных соматических или инфекционных заболевания.

Таблица 3.4

Анамнез перенесенных заболеваний

Нозология	Контрольная группа, n= 21		1 группа, n= 75		2 группа, n=47		3 группа, n= 43	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Простудные заболевания верхних и нижних дыхательных путей	16	76,2±9,5	70	93,3±2,9	45	95,7±3,0*	39	90,7±4,5
Хронический тонзиллит, ангина, ЛОР болезни	2	9,52±6,6	27	36,0±5,6**	9	19,1±5,8	6	14,0±5,4
Детские инфекции	1	4,8±4,8	47	62,7±5,6***	29	61,7±7,2***	6	14,0±5,4
Инфекционный гепатит	1	4,8±4,8	22	29,3±5,3**	8	17,0±5,5	17	39,5±7,5**
Оперативные вмешательства	1	4,8±4,8	14	18,7±4,5*	6	12,8±4,9	5	11,6±4,9
Заболевания ССС	0	0	5	6,7±2,9*	4	8,5±4,1*	4	9,3±4,5*
Заболевания ЖКТ	1	4,8±4,8	23	30,7±5,4**	10	21,3±6,0*	5	11,6±4,9
Заболевания почек	0	0	4	5,3±2,6*	5	10,6±4,5*	3	7,0±3,9
Эндокринные заболевания	0	0	26	34,7±5,5***	11	23,4±6,2**	8	18,6±6,0**
Хроническая анемия средней тяжести	0	0	25	33,3±5,5***	9	19,1±5,8**	15	34,9±7,4***
Заболевания нервной системы	0	0	32	42,7±5,8***	19	40,4±7,2*	7	16,3±5,7*
Индекс заболеваемости	22 – 1,01		295 – 3,93		155 – 3,29		115 – 2,67	

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

У пациенток 3-группы детские инфекционные болезни были в 1,7 раза реже, чем в первой и второй группы – 37,2% ($p < 0,001$). Инфекционный гепатит наоборот, больше всего выявлен в 1 группе с миомой матки – 39,5% ($p < 0,001$), а у пациенток с аденомиозом инфекционный гепатит выявлен в 2 раза реже – 17,02% ($p < 0,01$).

Болезни верхних и нижних дыхательных путей (тонзиллиты, ангины, бронхиты, ОРИ и др.) перенесли от 90,7% до 95,7% пациенток всех групп. Несколько реже этими заболеваниями болели пациентки контрольной группы. Детские инфекционные заболевания, такие как ветряная оспа, корь, паротит, краснуха чаще имели место в анамнезе у женщин 1 и 2 групп ($62,7 \pm 5,6$ и $61,7 \pm 7,1\%$ соответственно), что значительно чаще, чем в контрольной группе ($19,1 \pm 8,6\%$, $p < 0,01$) и у женщин 3 группы с миомой матки ($13,9 \pm 5,3$, $p < 0,01$).

Интерес представляет частота перенесенных в анамнезе гепатитов различной формы (А, В или С) у пациенток. Гепатиты чаще наблюдались у пациенток всех трех групп в 6, 3,5 и 8 раз чаще ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (4,8%). Однако наиболее высокая частота перенесенных гепатитов отмечалась у пациенток 3 группы с миомой ($39,9 \pm 7,5\%$), что в 2,3 раза чаще чем у пациенток 2 группы с аденомиозом ($17,0 \pm 5,5\%$, $p < 0,05$). Это подтверждают данные литературы о связи развития миомы с патологией печени и желчного пузыря.

Некоторые пациентки в детском и подростковом периоде перенесли аппендэктомию. Частота данного оперативного вмешательства в группе с сочетанной формой и в группах с изолированными патологиями была почти одинаковой. Так, несколько чаще аппендэктомию перенесли пациентки 2 группы с аденомиозом – $19,1 \pm 5,7\%$ по сравнению с 3 группой пациенток с миомой ($16,3 \pm 5,6\%$ случаев). У пациенток с сочетанной формой миомы и аденомиоза операция была в $18,7 \pm 4,5\%$ случаев.

Из соматических заболеваний большое внимание заслуживают функциональные нарушения нервной системы, такие как неврозы,

депрессивные состояния, астеноневротические реакции. Так, каждая вторая пациентка с сочетанием миомы матки и аденомиоза страдала той или иной патологией нервной системы. У каждой третьей пациентки 2 (36,2±7,0%) и 3 группы (44,2±7,6%) обнаружены функциональные нарушения нервной системы.

Второе место занимает эндокринные нарушения (диффузный зоб, сахарный диабет), из них основную часть занимает диффузный зоб разной степени, что можно обосновать эндемической йоддефицитной зоной страны. Больше всего эндокринные нарушения были выявлены в 1-группе – 46,7±5,8%, частота почти в 3,3 раза превышала данные контрольной группы (14,3±7,6%). В группах с изолированными формами частота эндокринных нарушений также достоверно была высока (во 2-группе 31,9±6,9%, в 3-группе 41,9±7,5%, $p<0,01$).

Хроническая анемия средней степени, являющаяся чаще осложнением основной патологии, значительно чаще ($p<0,001$) выявлена у пациенток основных групп – у каждой третьей пациентки 1- и 3-группы и каждой 4-пациентки 2-группы. У женщин контрольной группы такая патология не была выявлена.

На четвертом месте из соматических заболеваний стоит патология сердечно-сосудистой системы (ИБС, стенокардия напряжения, гипертония, гипотония, варикозное расширение вен нижних конечностей). У пациенток с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза сердечно-сосудистые заболевания выявлены в 1,8 раза чаще, чем у пациенток с аденомиозом и 1,4 раза чаще, чем у пациенток с миомой матки. Так, в 1-группе у 34,7±5,5% ($p<0,001$), во 2-группе у 19,1±5,7% ($p<0,01$) и в 3-группе у 25,6±6,7% ($p<0,01$) больных выявлены аналогичные болезни.

Болезни желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические энтероколиты) также выявлены у некоторых пациенток всех основных групп. Так, 30,7±5,3% пациенток 1-группы ($p<0,001$), 21,3±5,9% - 2-группы ($p<0,01$) и

11,6±4,9% 3 группы ($p<0,05$) болели теми или иными заболеваниями ЖКТ, т.е. эти заболевания отмечались чаще у пациенток с сочетанной формой миомы и аденомиоза и только аденомиоза, по сравнению с пациентками с миомой.

Следовательно, у всех пациенток обследованных групп имели место нарушения соматического здоровья, заболевания инфекционно-воспалительного характера, эндокринопатии, анемия. Однако частота этих заболеваний была выше в 1 группе у пациенток с сочетанной формой миомы и аденомиоза.

Индекс перенесенных заболеваний в 1 группе в 4 раза, во второй группе в 3,3 раза, и в третьей группе в 2,6 раз превышает этот показатель в контрольной группе. Повышенный индекс заболеваемости и отягощенный соматический анамнез являются факторами риска, которые приводят к нарушению иммунитета, и создают условия для развития гиперпластических процессов в матке.

3.3. Клиническая картина и характер нарушений репродуктивной функции у женщин с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза и с изолированными формами заболевания

Длительность заболевания на момент обследования пациенток составил от 1 года до 10 лет. Пациентки обращались с жалобами на обильные и/или длительные менструации, нарушения менструального цикла, боли внизу живота и бесплодие.

Изучение клинической картины заболевания и жалоб больных при поступлении показали, что клиника сочетанной формы миомы и аденомиоза отличается от проявлений только симптомной миомы или аденомиоза в отдельности (табл.3.5).

У пациенток с миомой при интрамуральной и субмукозной форме узлов (4-5 тип миомы по классификации FIGO), имела место гиперполименорея – у 23 (53,5±7,6%, $p<0,001$) (табл.3.5). Во второй группе у

женщин с аденомиозом больше превалировал симптом боли – у 31 (65,9±6,9%, p<0,001). При этом в 1-группе с сочетанием миомы и аденомиоза пациентки чаще жаловались на гиперполименорею и на боли почти с одинаковой частотой.

Таблица 3.5

Основные жалобы пациенток

Нозология	1-группа, n=75		2-группа, n=47		3-группа, n=43	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперполименорея	51	68,0±5,4	16	34,0±7,0*	23	53,5±7,7
Боли в малом тазу и альгоменорея	49	65,3±5,5***	31	66,0±7,0***	7	16,3±5,7
Нарушения менструального цикла	52	69,3±5,4***	20	42,6±7,3**	6	14,0±5,4
Диспареуния	33	44,0±5,8*	14	29,8±6,7	11	25,6±6,7
Всего бесплодия	21	28,0±5,2	12	25,5±6,4	7	16,3±5,7
Из них						
Первичное бесплодие	14	66,7	4	33,3	3	42,9
Вторичное бесплодие	7	33,3	8	66,7	4	57,1

Примечание: *-достоверно по сравнению с показателями 3-группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

На нарушения менструального цикла и диспареунию также больше всего жаловались пациентки первой группы – 52 (69,3±5,2%, p<0,001) : 33 (44±5,7%, p<0,001) соответственно по сравнению со второй группой. Жалобы на данные симптомы у женщин только с аденомиозом или миомой матки были значительно реже. Так, если у пациенток второй группы жалобы на нарушения менструального цикла были почти в два раза реже, чем в первой группе, то у пациенток третьей группы данные жалобы были в 5 раз меньше. Диспареуния во второй и третьих группах встречались почти с одинаковой частотой и были в 1,5 раза реже, чем в первой группе.

Одна из основных жалоб в репродуктивном периоде у обследованных пациенток было нарушение репродуктивной функции. Бесплодие выявлено всего у 40 (24,2%) женщин и составило четверть пациенток. Длительность бесплодия составила от 1,5 до 17 лет (табл.3.5). При изучении причин

бесплодия выявлено, что в изолированных формах заболеваний больше доминировало вторичное бесплодие над первичным. Так, в группе с аденомиозом вторичное бесплодие встречалось в два раза чаще, чем первичное (66,7:33,3% соответственно), а в группе с миомой матки вторичное бесплодие выявлено на 1,3 раза чаще, чем в первичное (57,1:42,9% соответственно). В группе с сочетанием миомы матки и аденомиоза наоборот, первичное бесплодие выявлено в два раза чаще, чем вторичное (66,7:33,3% соответственно). Среди у 2-х пациенток 1-группы и у одной пациентки 2-группы в анамнезе выявлено и первичное, и вторичное бесплодие.

Таблица 3.6

Характер репродуктивной функции обследованных пациенток

Исходы беременностей	Контрольная группа, n= 21		1 группа, n= 75		2 группа, n=47		3 группа, n= 43	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Роды	55	87,3±4,2	149	50,5±2,9**	108	56,3±3,6**	132	67,0±3,4*
Искусственные аборты	7	11,1±4,0	111	37,6±2,8**	63	32,8±3,4**	52	26,4±3,1*
Самопроизвольные выкидыши	1	1,6±1,6	21	7,1±1,5*	14	7,3±1,9*	9	4,6±1,5
Неразвивающаяся беременность	-	-	12	4,1±1,2**	5	2,6±1,2*	3	1,5±0,9
Внематочная беременность	-	-	2	0,7±0,5	2	1,0±0,7	1	0,5±0,5
Всего беременностей	63	100	295	100	192	100	197	100
Беременностей на 1 пациентку	3,1		4,9		5,2		5,3	
Роды на 1 пациентку	2,6		2,5		2,9		3,6	

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

Из числа обследованных женщин 8,5% пациенток вовсе не имели жалоб, диагноз был установлен во время профилактического осмотра и диагноз подтвержден при ультразвуковом исследовании. Учитывая

отсутствия жалоб и клинических проявлений таким пациенткам лечение не проводилось, они состояли на диспансерном учете.

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что в группах с сочетанной патологией (34 - 45,3%) и изолированным аденомиозом (22 – 46,8%) частая беременность превышала в 1,4 раза, чем в группе с миомой и контрольной группе (число беременностей на одну пациентку в среднем 3,5-4). Частота частых родов (роды от 4 и более) также превалировала во II группе – 21% (на 1,8 раза выше чем, в I группе, и на 1,3 раза выше чем в III группе). В среднем частота родов на одну пациентку составляла 3.

Во всех группах можно увидеть высокие показатели искусственных аборт; например, число абортов в 1-группе на 1,3 раза выше, чем во второй группе, и на 1,7 раз выше, чем в третьей группе, и почти в 3 раза превышает контрольную группу. Также общее число самопроизвольных выкидышей во всех трех группах в несколько раз превышает контрольную группу. Самая высокая частота самопроизвольного выкидыша имела место в группе с аденомиозом – 8,3%, и в группе с сочетанной патологией – 7,9%, почти в 5 раз превышают контрольную группу. У пациенток с изолированной миомой матки также в анамнезе отмечали самопроизвольный выкидыш (5,1%), и данная патология в три раза превышала показатели контрольной группы.

Изучение репродуктивного анамнеза обследованных пациенток показало, что во всех трех основных группах общее число беременностей было высоким. Число беременностей среди фертильных женщин у одной пациентки колебалось от 1 до 14, в среднем на одну пациентку в контрольной группе приходится 3,1 беременностей, а в 1, 2 и 3 группах в 1,5 – 1,7 раза больше (табл.1).

Однако родами больше завершались беременности в контрольной группе, что чаще в 1,7 раза по сравнению с 1 и 2 группами ($p < 0,001$ соответственно) и в 1,3 раза чаще, чем в 3 группе пациенток с миомой матки. В этих группах частота всех видов репродуктивных потерь (49,5 – 43,7 – 32% соответственно, $p < 0,001$; $p < 0,01$) была значительно выше, чем в контрольной

группе 12,7%. Искусственные аборты, самопроизвольные выкидыши или прерывание беременности по поводу неразвивающейся беременности часто завершались выскабливанием полости матки, что, вероятно, и способствовало развитию аденомиоза (2 группа) или сочетанной формы миомы и аденомиоза (1 группа).

Не было различий в группах по частоте внематочной беременности.

Таблица 3.7
Частота перенесенных в анамнезе гинекологических заболеваний

Нозология		Патологии шейки матки	ВЗОМТ	АМК/Выскабливание полости матки	Кисты яичников	Прочие
Контрольная группа, n=21	абс.	2	5	-	-	-
	%	9,5±6,6	23,8±9,5	-	-	-
1-группа, n=75	абс.	46	52	24	18	3
	%	61,3±5,7***	69,3±5,4***	32,0±5,4***	24,0±5,0***	4,0±2,3
2-группа, n=47	абс.	19	32	7	11	1
	%	40,4±7,2**	68,1±6,9**	14,9±5,3*	23,4±6,2**	2,1±2,1
3-группа, n=43	абс.	16	19	22	4	-
	%	37,2±7,5*	44,2±7,7	51,2±7,7***	9,3±4,5*	

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

У пациенток с сочетанием миомы матки и аденомиоза, в 69,3±5,3% (p<0,001) случаях имело место воспалительные болезни органов малого таза, также в группе с изолированным аденомиозом 68,1±6,1% (p<0,001) женщин отмечали воспалительные болезни разного генеза. Было установлено, что в группе с сочетанием миомы матки и аденомиоза воспалительные болезни в 2,9 раза выше, чем в контрольной группе также в 1,6 раз выше, чем у больных миомой.

Обращает на себя внимание высокая частота (в 6,5 раза) патологии шейки матки у пациенток I-группы (61,3±5,6%, p<0,001), по сравнению с группой контроля и в 1,5 – 1,7 раз соответственно выше группы с аденомиозом или миомой матки.

Ациклические маточные кровотечения и частое выскабливание полости матки больше наблюдались у пациенток с миомой матки – $51,2 \pm 7,6\%$ ($p < 0,001$), у пациенток с сочетанием миомы и аденомиоза сравнительно меньше – $32 \pm 5,4\%$, $p < 0,001$. Это объясняет высокий процент жалоб на гиперполименорею и на хроническую анемию средней тяжести у пациенток третьей группы.

В 1 группе с сочетанной патологией и 2 группы с аденомиозом у каждой четвертой пациентки в анамнезе также были кисты яичников. В 3 группе пациентов с миомой матки кисты яичников отмечались в 2,5 раза реже.

Все это свидетельствует о том, что факторами риска развития сочетанных форм аденомиоза и миомы матки, являются отягощенный соматический анамнез, высокий индекс заболеваемости в детородном периоде, преимущественно за счет перенесенных детских инфекционных заболеваний, нарушения менструального цикла, воспалительные заболевания матки и придатков и высокая частота аборт, т.е. внутриматочных вмешательств.

ГЛАВА IV. ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОЙ ФОРМЫ МИОМЫ И АДЕНОМИОЗА

4.1. Ультразвуковая характеристика сочетанных форм миомы матки и аденомиоза

Ультразвуковое исследование используется во всем мире как скрининговое обследование для выявления гинекологических патологий, особенно миомы матки и аденомиоза. Использование данного метода позволяет визуально определить наличие и пролиферативную активность узлов миомы матки и аденомиоза, расположение узлов и очагов аденомиоза, а применение цветного доплеровского картирования позволяет также оценить качество кровотока внутри (интранодулярно) и вокруг (перинодулярно) миоматозных и аденомиозных узлов, в маточных артериях при диффузных формах аденомиоза.

При ультразвуковом исследовании обследованных пациенток оценивали наличие миоматозных узлов в матке с указанием их размеров, количества, топографии и вида, а также наличие аденомиозных очагов. УЗИ позволило также определить размеры миоматозной и/или аденомиозной матки.

Изучение количества миоматозных узлов в сочетании с разными формами аденомиоза показало разницу при простых и пролиферирующих миомах. Так например, если у пациентки с простой миомой в сочетании с аденомиозом количество узлов колебалось от 1 до 3-х узлов, то при пролиферирующей миоме в сочетании с аденомиозом выявлены от 3-х до 9 узлов.

Расположения миоматозных узлов матки путем ультразвукового исследования показало, что наиболее часто в 65,2% случаев узлы находились в средней трети тела матки, в 21,2% случаев узлы находились у дна или в верхней трети, и в 13,6% случаев узлы находились в нижней трети тела

матки. На передней стенке узлы располагались в 52,3% случаев, на задней стенке – 35,5% и реже на боковых стенках – в 12,2% случаях.

Таблица 4.1

Сочетание разных форм аденомиоза с разными типами миоматозных узлов по классификации FIGO у пациенток 1-группы (исходя из количества узлов миомы)

Классификация миомы по FIGO	Форма аденомиоза										Всего узлов		
	Диффузный		Очаговый		Узловой		Диффузно-узловой		Диффузно-очаговый				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0	1	0,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,7
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	2	1,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1,4
3	4	2,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2,7
4	76	52,1*	9	6,2	9	6,2	7	4,8	1	0,7	102	69,9	
5	24	16,4*	2	1,4	3	2,1	1	0,7	-	-	30	20,5	
6	2	1,4	-	-	1	0,7	1	0,7	-	-	4	2,7	
7	-	-	1	0,7	-	-	1	0,7	-	-	2	1,4	
8	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,7	1	0,7	
Всего узлов	109	74,7	12	8,3	13	8,9	10	6,8	2	1,4	146	100	
Всего больных	52	69,3	11	14,7	6	8	5	6,7	1	1,3	75	100	

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с другими видами аденомиоза (P<0,01)

Результаты по изучению данных ультразвуковых исследований у пациенток 1-группы показали, что наиболее часто отмечено сочетание диффузной формы аденомиоза с миомой матки – у 52 (69,3%, P<0,01) пациенток значительно больше по сравнению с другими формами

аденомиоза, сочетание очаговой формы аденомиоза с миомой матки – у 11 (14,7%) пациенток, сочетание узловой формы аденомиоза с миомой матки – у 6 (8%) пациенток, также у некоторых пациенток выявлено сочетание диффузно-узловой формы аденомиоза с миомой матки (выявлено у 5 – 6,7% женщин) и диффузно-очаговая форма аденомиоза в сочетании с миомой матки выявлена только у 1 женщины.

Изучение по локализации миоматозных узлов в сочетании с разными формами аденомиоза показало, что в основном выявлено сочетание диффузного аденомиоза с интрамуральными миоматозными узлами (4-тип по FIGO) – у 42 (56%) пациенток, дальше по частоте выявлено сочетание диффузного аденомиоза с интрамурально-субсерозными (5-тип по FIGO) миоматозными узлами – у 19 (20%) пациенток. При очаговых и узловых формах аденомиоза также больше всего выявлено сочетание с интрамуральными (т.е. 4-тип по FIGO) миоматозными узлами – у 4 (5,3%) и 5 (6,7%) пациенток соответственно. При узловой форме аденомиоза сочетание с 5-типами (т.е. интрамурально-субмукозными, >50% интрамуральное расположение) узлов миомы выявлено у 3 (4,0%) женщин. Диффузно-узловая форма аденомиоза, также, как и другие формы аденомиоза, больше сочетается с интрамуральными миоматозными узлами, и выявлена у 5 (6,7%) пациенток. В редких случаях обнаружено 0-тип (субмукозная миома на ножке) – всего у 1 (1,3%) пациентки, 2-тип (интрамуральная миома, выступающая в полость матки менее 50%) – у 2 (2,7%), 7-тип (субсерозная миома на широкой ножке) – у 2 (2,7%) пациенток и 8-тип (шеечная миома) также у 1 (1,3%) пациентки (табл. 4.1).

Также изучили количество узлов (множественные/единственные узлы) в сочетании с разными формами аденомиоза (табл.4.2). Нами выявлено преобладание сочетания множественно-узловой миомы с аденомиозом – у 47 (62,7%), сочетание единственного узла с аденомиозом выявлено – у 28 (37,3%) пациенток.

Изучение результатов УЗИ (табл. 4.2) по формам аденомиоза также можно увидеть, что почти у половины женщин 1-группы преобладает сочетание множественно-узловой миомы с диффузным аденомиозом – 35 (46,7%) пациенток. Далее по частоте наблюдалось сочетание диффузного аденомиоза с единственным миоматозным узлом – 17 (22,6%) случаев

Таблица 4.2

Сочетание типа аденомиоза с единственным или множественными миоматозными узлами у пациенток 1-группы (n=75)

Количество узлов		Единственный узел	Множественные узлы	Всего	
Форма аденомиоза	Диффузный	абс.	17	35	52
		%	22,6±4,8	46,7±5,8*	69,3±5,3
	Очаговый	абс.	6	5	11
		%	8,0±3,1	6,7±2,9	14,7±4,1
	Узловой	абс.	2	4	6
		%	2,7±1,9	5,3±2,6	8,0±3,1
	Диффузно-узловой	абс.	3	2	5
		%	4,0±2,3	2,7±1,9	6,7±2,9
	Диффузно-очаговый	абс.	-	1	1
		%	-	1,3±1,3	1,3±1,3
	Всего	абс.	28	47	75
		%	37,3±5,6	62,7±5,6*	100

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателями при единственном узле (P<0,01)

При сочетанных формах миоматозных узлов и аденомиоза основную часть узлов составляли пролиферирующие узлы (64%), сочетание аденомиоза с простыми узлами составило 36% (табл.4.3).

При УЗИ суммарный объем матки у пациенток с симптомной миомой матки составлял 9-10 недель, максимальное количество узлов составило по 9 у двух пациенток. Однако у некоторых пациенток при УЗИ не удавалось сосчитать общее количество узлов, т.к. узлы больших размеров закрывали остальные мелкие узлы.

Таблица 4.3

Сочетание простой и пролиферирующей миомы с аденомиозом у пациенток 1-группы (n=25)

Тип миоматозных узлов	Количество больных	
	абс.	%
Простая миома	9	36,0±9,8
Пролиферирующая миома	16	64,0±9,8

Размеры узлов были от 4,5-5 мм до больших узлов - 60-65мм в диаметре. Однако имели место и единичные, но большие узлы, что

указывает на низкую информативность суммарного размера матки для определения типа миоматозных узлов. Для определения пролиферативной активности миомы мы использовали цветовую доплерометрию, определяющую качество кровотока вокруг и внутри миоматозных и аденомиозных узлов, а также маточных артерий при диффузном аденомиозе.

Изучение расположения узлов в матке у пациенток 3-группы (табл. 4.4) с миомой матки показало, что наиболее часто узлы находились в средней трети тела матки – 52,6%; узлы находились у дна или в верхней трети в 37,4% случаев, и в редких случаях (10,0%) узлы находились в нижней трети тела матки, т.е. топография узлов при миоме была такая же, как при сочетании ее с аденомиозом.

Расположение узлов на передней и задней стенке матки были почти в равном количестве. На передней стенке узлы располагались в 45,02% случаев, а на задней стенке – 43,6% и реже на боковых стенках в 11,4% случаях. Изучение локализации узлов в матке в соответствии с классификацией FIGO (2011) выявлено преобладание 4-типа узлов, т.е. интрамуральных – в 65,9%. Далее по частоте были выявлены 5 и 6-типы узлов (19,3 - 9,6% соответственно). 7-тип узлов (субсерозный узел на широкой ножке) выявлен в 2,2% случаев.

Таблица 4.4

Расположение миоматозных узлов у пациенток 3-группы
(из общего количества миоматозных узлов)

Расположение узлов	Количество больных	
	абс.	%
в верхней трети тела матки	79	37,4±3,3
В средней трети тела матки	111	52,6±3,4
в нижней трети тела матки	21	10,0±2,1
на передней стенке	95	45,0±3,4
на задней стенке	92	43,6±3,4
на боковых стенках	24	11,4±2,2

3-тип (интерстициально-субмукозный узел с преобладанием интрамурального расположения узла) выявлено в 1,5% случаев. В редких случаях выявлены 1-й (0,7%) и 2-ой тип узлов (0,7%), а также у трех пациенток (3,75%) выявлена трансмуральная миома (2-6, 3-6 тип узлов), границы которой доходят до слизистой и до серозной оболочки матки (таб. 4.5).

Таблица 4.5

Расположение миоматозных узлов по классификации FIGO
у обследованных женщин

Тип узлов	Количество больных	
	абс.	%
0 тип	-	-
1-тип	1	0,7
2-тип	1	0,7
3-тип	2	1,5
4-тип	89	65,9
5-тип	26	19,3
6-тип	13	9,6
7-тип	3	2,2
8-тип	-	-
Другие формы		

При УЗИ суммарный объем матки у пациенток 3 группы с миомой матки составлял от 7-8 недель до 13-14 недель, максимальное количество узлов составило до 10 узлов. Размеры узлов были; наименьшие узлы от 4,0-4,5 мм, и самые большие узлы до 102-132 мм в диаметре. У 15 пациенток выявлен всего 1 миоматозный узел.

У 9 пациенток выявлено по 2 миоматозных узла. У 6 пациенток выявлено по 3 узла, у 7 пациенток по 4 узла, у трех пациенток по 5 узлов. У 2-х пациенток выявлено по 10 узлов, у 1 пациентки – 11 узлов, и у 1 – 16 узлов. Следовательно, у 29ти пациенток имелась множественная миома матки.

У пациенток 2-группы (n=47) с аденомиозом УЗИ показало, что среди них превалирует диффузная форма аденомиоза, и выявлено у 26 (55,3±7,3%) пациенток, что значительно чаще, чем другие формы аденомиоза (табл.4.6). При этом больше всего выявлено диффузная форма 1-степени – у 24 (51,1±7,4%) пациенток, у 1 (2,1%) пациентки диффузная форма 2-степени, и у 1 (2,1%) пациентки диффузная форма 3-степени.

Таблица 4.6

Форма аденомиоза	Степень аденомиоза						Всего	
	1-степень		2-степень		3-степень			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Диффузная форма	24	51,1±7,4	1	2,1±2,1	1	2,1±2,1	26	55,3±7,3
Очаговая форма	13	27,7±6,6*	1	2,1±2,1			14	29,8±6,7*
	абс.			%				
Узловая форма	5			10,6±4,5			5	10,6±4,5*
Диффузно-узловая форма	2			4,3±3,0				4,3±3,0***

Примечание: *- различия достоверны по сравнению с другими формами аденомиоза (*-P<0,05; ***-P<0,001)

У 14 (29,8±6,7%) пациенток выявлена очаговая форма аденомиоза, из них у 1 (2,1%) пациентки выявлен очаговый аденомиоз 2-3 степени. У 5 (10,6%) пациенток выявлена узловая форма аденомиоза, и у 2 (4,3%) пациенток выявлено сочетание диффузно-узлового аденомиоза.

Следовательно, УЗИ, выполненное на аппаратах эксперт-класса, позволяют не только поставить правильный диагноз, но и определить тип миоматозного узла (простой или активно пролиферирующий), степень распространения в матке аденомиоза. На обычных аппаратах УЗИ очаговый аденомиоз ошибочно принимают за миому. Диффузную форму аденомиоза 1 степени также часто не обнаруживают и не описывают при УЗИ. Это приводит к неправильному лечению и его низкой эффективности.

4.2. Цветовая доплерометрия интранодулярного и перинодулярного кровотока миоматозных и аденомиозных узлов при сочетании миомы и аденомиоза

Применение в гинекологической практике цветовой доплерометрии позволяет получить более детальную характеристику сосудистую миоматозных и аденомиозных узлов. Нами были изучены интранодулярный и перинодулярный кровоток миоматозных и аденомиозных узлов, а также кровотоки в маточных артериях при диффузных формах аденомиоза, который выявил существенную разницу как между пролиферирующих и простых миомах, так и между миоматозных узлов и узлов аденомиоза. При изучении кровотока миоматозных и аденомиозных узлов, и в маточных артериях использовали индекс резистентности (ИР), являющимся относительным показателем качества кровоснабжения.

Для установления диагноза всем пациентам проведено УЗисследование малого таза, а также дополнительно проведены доплерометрические исследования кровотока сосудов миоматозных узлов, очагов аденомиоза. При доплерометрии определяли наличие сосуда питающего узел, скорость кровотока и индекс резистентности (ИР) вокруг и внутри миоматозных и

аденомиозных узлов, а также в маточных артериях при диффузном аденомиозе. Это позволило дифференцировать миому матки от аденомиоза, установить тип узла (простой или пролиферирующий).

При цветовом доплеровском картировании выявлена высокая сосудистая сопротивляемость в маточной артерии и её ответвлениях к яичнику. Особенно при аденомиозе 2- и 3-степени выявлено повышение резистентности кровотока в маточных артериях от 0,85 до 0,93. ИР в радиальных артериях составлял 0,67-0,78 (табл.4.7).

Таблица 4.7.

Качество кровотока в миоматозных узлах матки и/или при аденомиозе

1-группа (сочетанная патология)	Показатели ИР	
	ИР вокруг узла	ИР внутри узла
Простая миома	0,83±0,04	0,79±0,06
Пролиферирующая миома	0,53±0,03	0,49±0,02
В сочетании с:		
Диффузный аденомиоз	Правая МА	Левая МА
ИР	0,77±0,02	0,75±0,02
СДО	4,14	3,28
2-группа		
Диффузный аденомиоз	Правая МА	Левая МА
1-степени	0,74±0,01	0,71±0,003
2-3 степени	0,89±0,02	0,86±0,01
3-группа		
	ИР вокруг узла	ИР внутри узла
Простая миома	0,76±0,02	0,65±0,03
Пролиферирующая миома	0,54±0,01	0,49±0,02

У 64% пациенток 1-группы выявлено сочетание пролиферирующей миомы матки с разными формами аденомиоза, из них сочетание с диффузным аденомиозом – у 48%, с очаговым аденомиозом – у 4%, с

узловым аденомиозом – у 4%, также у 8% пациенток 1-группы выявлено сочетание пролиферирующей миомы с диффузно-узловой формой аденомиоза. У 36% пациенток 1-группы выявлено сочетание простого типа миоматозных узлов с разными формами аденомиоза, из них с диффузным аденомиозом - у 28%, с очаговой формой – у 4%, с диффузно-узловой формой аденомиоза – у 4% пациенток.

При пролиферирующей миоме четко определялся сосуд питающий узел и множество мелких сосудов вокруг узла. Индекс резистентности (ИР) определяемый в таких сосудах, колебался от 0,40 до 0,53. При простой миоме небольших размеров до 2 см в диаметре внутри узла кровотоков не определялся, крупные питающие узел сосуды не определялись. ИР был выше (от 0,60 до 0,82), что свидетельствовало о его низком кровоснабжении. Часто определялись аваскулярные узлы.

Во 2 группе пациенток с аденомиозом выявлен у 26 – 55,3% диффузный, у 14 – 29,8% очаговый аденомиоз, у 5 – 10,6% узловой аденомиоз и у 2 – 4,3% диффузно-узловой аденомиоз. При этом диаметр очагов колебался от 2 до 7,2 мм. Кровотоков в маточных артериях при диффузном аденомиозе был снижен по сравнению с очаговым аденомиозом (ИР 0,78-0,86).

В 3 группе у пациенток с миомой в 67,4% случаях выявлен пролиферирующий тип узлов, а в 32,6% – простой тип. ИР при пролиферирующих узлах колебался от 0,40 до 0,51, что указывало на активный тип узла, а при простом типе узлов ИР был в пределах 0,56-0,70.

Ультразвуковые исследования показали, что у пациенток 1 группы с сочетанной формой аденомиоза и миомы, имеющих клиническую симптоматику (альгодисменорея, бесплодие) выявляли единичные (30 случаев) или множественные (от 2х до 5 узлов - 45 случаев) миомы.

Допплерометрия кровотока узлов позволяла определить простой или пролиферирующий миоматозный узел по степени качества его кровоснабжения. Так в 1 группе с сочетанной формой около половины

пациенток (46,7%) имели несколько миоматозных узлов в сочетании с диффузным аденомиозом. Единственный миоматозный узел часто (25,3%) сочетался с диффузной формой аденомиоза, а в некоторых случаях (14,7%) – в сочетании с диффузно-очаговой формой аденомиоза. Несколько узлов пролиферирующей миомы также сочетались с диффузно-очаговой формой аденомиоза (13,3%).

4.3. Роль про- и протвовоспалительных цитокинов в развитии клинической картины миомы и аденомиоза

Миома матки и аденомиоз входят в число гиперпластических процессов и заболеваний матки. Однако каждое из этих заболеваний имеет свои патогенетические особенности, клинические проявления и характеризуется различными лабораторными показателями. Миома матки имеет клиническую симптоматику чаще при пролиферирующем типе узла. Наиболее характерными признаками ее являются нарушения менструального цикла, бесплодие и в некоторых случаях, нарушение функции соседних органов. Аденомиоз матки также проявляется нарушениями менструальной и репродуктивной функции, болевым синдромом. Вместе с тем, каждая из этих патологий имеет свои лечебные подходы, включая медикаментозное лечение, позволяющее достичь положительных результатов.

Современные ультразвуковые аппараты способны не только дифференцировать миому и аденомиоз, но и определять степень активности процесса. Однако за последние десятилетия отмечено повышение частоты сочетанных форм миомы и аденомиоза среди пациенток репродуктивного и климактерического возраста. Часто наличие аденомиоза на фоне миомы выявляется только после патогистологического исследования удаленной матки.

Актуальность вопроса заключается в том, что при выявлении сочетанной формы перед специалистом встает вопрос: какой диагноз

является приоритетным, какими препаратами лечить пациентку, т.к. не все препараты однозначно эффективны при миоме и аденомиозе.

Исследованиями последних лет показано, что в развитии миомы и аденомиоза имеет значение состояние и функция различных систем организма, включая и иммунную систему. Участие иммунной системы хорошо изучено при эндометриозе, но исследований при сочетании его с миомой матки, проведено немного, результаты их противоречивы.

Все это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по улучшению диагностики сочетанных форм заболеваний, изучению роли иммунной системы в патогенезе этих заболеваний.

Иммунологическое исследование позволило нам определить особенности показателей иммунной системы, включая определение уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF и противовоспалительных цитокинов IL-10 и VEGF, определить их роль в развитии сочетанных форм миомы матки и аденомиоза, а в некоторых случаях и бесплодия у женщин репродуктивного возраста, сравнить показатели до и после лечения.

Нами проведено определение уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у 60 пациентов. В каждой исследуемой группе, а также в контрольной группе по 15 пациенток сдали кровь на иммунологическое исследование до лечения и после проведенного курса терапии. Лечение проводилось в зависимости от выявленной патологии: при миоме назначали улипристал-ацетат 5 мг (УПА UPA) в течение 3-х месяцев не менее 2-х курсов по 3 месяца с двух месячным перерывом, при аденомиозе – диеногест 2 мг в течение 6 месяцев непрерывно.

При сочетанной форме миомы и аденомиоза лечение проводили в зависимости от типа миоматозных узлов и степени аденомиоза, последовательно улипристал-ацетатом и диеногестом.

Определение уровня провоспалительных цитокинов у пациенток до лечения показало следующие результаты: уровень IL-1 во всех трех группах

был почти на одном уровне (табл.4.8). В 1- и 3-группах уровень IL-1 в 3,4 раза, а в 2-группе только с аденомиозом IL-1 в 3,0 раза превышал показатели контрольной группы ($P<0,001$).

Высокий уровень IL-6 чаще наблюдался у пациенток 1-группы с сочетанной формой миомы и аденомиоза в 3,3 раза был выше, чем в группе контроля ($P<0,001$). Также IL-6 у пациенток 1 группы был выше в 1,5 раза по сравнению со 2- и 3-группами. Во 2-группе только с аденомиозом данный показатель превышал контрольную группу в 2,4 раза ($P<0,01$), и в 3- группе только с миомой в 2 раза ($P<0,01$).

Таблица 4.8.

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных пациенток до и после лечения ($M\pm m$)

Группы		Контрольная группа n=15	1 группа с сочетанием миомы и аденомиоза n=15	2 группа с аденомиозом, n=15	3 группа с миомой матки, n=15
IL-1	До	2,2±0,15	7,5±0,39 ^{***}	6,7±0,38 ^{***}	7,4±0,68 ^{***}
	После		3,5±0,12 ^{^^}	3,2±0,22 ^{***^^}	3,4±0,25 ^{***^^}
IL-6	До	2,5±0,21	8,2±0,45 ^{***}	6,0±0,79 ^{***}	5,1±0,24
	После		4,6±0,24 ^{^^}	4,3±0,26 [^]	3,6±0,19 ^{***^^}
TNF-α	До	1,5±0,07	8,7±0,93 ^{***}	12,7±1,12 ^{***}	11,3±1,91 ^{***}
	После		10,3±1,02 ^{***}	14,6±0,95 ^{***}	12,6±1,21 ^{***}

Примечание: *-достоверно по сравнению с контрольной группой (**- $P<0,01$; ***- $P<0,001$)

^ - достоверно по сравнению с данными до лечения (^^- $P<0,01$; ^^^- $P<0,001$)

Повышение IL-6, являющегося провоспалительным интерлейкином, у пациенток всех трех групп, свидетельствует о наличии воспалительного процесса, обусловленного ростом клеток, разрастанием эндометриодных гетеротопий в миометрии.

Цитокин TNF- α , ответственный также и за апоптоз клеток, во всех трех исследуемых группах до лечения превышал показатели контрольной группы здоровых женщин, не имеющих опухолевого процесса. Так, уровень провоспалительного цитокина в 1 группе с сочетанной патологией в 5,8 раз, а во второй группе у женщин с аденомиозом - в 8,5 раз, в 3 группе в 7,5 раз превышает показатели контрольной группы ($P < 0,001$).

После проведенной терапии во всех трех группах отмечалось снижение уровней IL-1 и IL-6. Снижение IL-1 наблюдалось во всех группах в среднем в два раза, и средние показатели приблизились к значениям контроля. Также наблюдалось снижение цитокина IL-6 в 1-группе в 1,8 раз, а во 2- и 3-группах в 1,4 раза.

Таблица 4.9.

Уровень противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток до и после лечения ($M \pm m$)

Группы	IL-10		VEGF	
	До	После	До	После
Контрольная группа, n=15	3,3 \pm 0,14		325,0 \pm 22,0	
1 группа с сочетанием миомы и аденомиоза, n=15	10,6 \pm 0,67 ^{***}	5,0 \pm 0,3 ^{***^^}	1282,6 \pm 119,8 ^{***}	628,7 \pm 27,4 ^{***^^}
2 группа с аденомиозом, n=15	6,2 \pm 0,24 ^{***}	3,8 \pm 0,21 ^{^^}	1243,5 \pm 127,4 ^{***}	653,2 \pm 30,36 ^{***^^}
3 группа С миома матки, n=15	6,3 \pm 0,74 ^{***}	4,4 \pm 0,37 [^]	725,4 \pm 35,2 ^{***}	410,2 \pm 20,2 ^{***^^}

Примечание: * - достоверно по сравнению с контрольной группой (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; ***- $P < 0,001$)

^ - достоверно по сравнению с данными до лечения (^- $P < 0,05$; ^^- $P < 0,001$)

После лечения во всех группах выявлено повышение среднего значения TNF- α , что свидетельствует о повышении апоптоза, отвечающего за рост клеток. В 1-группе уровень цитокина TNF- α теперь был повышен только

в 2 раза. Во 2 и 3-группах отмечено повышение его уровня только лишь в 1,1 раз по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$).

Определение уровня противовоспалительных цитокинов у пациенток с сочетанной патологией показало, что до лечения уровень IL-10 был в 3,2 раза выше по сравнению с контролем (табл. 4.9).

У пациенток 2 и 3 групп показатель был в 1,9 раза выше, чем в контрольной группе. Сравнение показателей между 1, 2 и 3 группами не выявили достоверной разницы.

После лечения уровень IL-10 в 1-группе снизился в 2 раза. Во второй группе снижение наблюдалось в 1,6 раз и в третьей группе в 1,4 раза по сравнению с данными до лечения.

Изучение показателей сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) показало, что самые высокие показатели были у пациенток 1 и 2 групп, которые почти в 4 раза превышали группу контроля ($P < 0,001$). В 3-группе только с миомой матки показатель VEGF в 2,2 раза был выше, чем в контрольной группе ($P < 0,001$), но был ниже, чем в 1 и 2 группе.

После проведенного лечения отмечено достоверное снижение уровня VEGF, по сравнению с показателями до лечения. В 1-группе уровень VEGF снизился в 2 раза, во 2-группе в 1,9 раз и в 3-группе в 1,8 раз.

Следовательно, более выраженное повышение VEGF в 1 и 2 группах связано с наличием у пациенток этих групп аденомиоза по сравнению с пациентами с изолированной формой миомы.

Таким образом, наличие у обследованных пациенток таких заболеваний как миома, аденомиоз или их сочетанные формы способствуют развитию дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов. Повышение их уровня в крови наиболее выражено при сочетанных формах миомы и аденомиоза по сравнению с изолированными формами миомы и аденомиоза. Это свидетельствует об участии иммунной системы в развитии и прогрессировании таких гиперпластических процессов матки, как миома и аденомиоз.

Выбор приоритетности назначения препаратов зависел от активности миоматозных узлов. При сочетании пролиферирующих узлов миомы и диффузного аденомиоза последовательно назначали - сначала препарат УПА в течение 84 дней со второго дня менструального цикла, затем назначали диеногест в течение 6 месяцев в непрерывном режиме, а при простых миомах – наоборот, вначале проводили лечение аденомиоза, как более активного процесса, а затем - лечение миомы.

Проведение лечения этих заболеваний способствовало восстановлению показателей уровня про- и противовоспалительных цитокинов, уровень которых приближался к показателям контрольной группы. Следовательно, проведение патогенетического лечения миомы и аденомиоза оказывает противовоспалительный эффект, способствует нормализации показателей цитокинов.

Одновременное проведение УЗИ с доплерометрией после проведенного лечения показало, что отмечалась стабилизация роста узлов в диаметре 5 и >см и уменьшение размеров мелких узлов. Качество кровотока в узлах миомы и при очаговом аденомиозе ухудшалось (повышение ИР), что характеризовалось также снижением уровня VEGF в сыворотке крови больных, т.е. снижением степени ангиогенеза в матке, и указывало на положительную динамику.

По данным опроса пациентов клиническая картина заболевания после проведенного лечения также изменилась. Альгоменорея исчезла в 24,2% случаев и существенно снизилась ее интенсивность в 61,8%, незначительное улучшение отмечали 14,0%.

Миомэктомия произведена у 12 (30,0% от всех женщин с бесплодием) женщин с миомой матки и с сочетанной формой миомы и аденомиоза, не реализовавшим репродуктивную функцию. Репродуктивная функция восстановилась у 67,9% в течение года после проведенного лечения.

Вместе с тем, у 30 женщин старшего репродуктивного возраста, имеющих детей, ввиду отсутствия эффекта от проведенного медикаментозного лечения, произведена экстирпация матки.

ГЛАВА V. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТКИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ФОРМЕ МИОМЫ И АДЕНОМИОЗА

Объектом для морфологических исследований служили ампутированные и экстирпированные матки 30 женщин. Возраст пациенток, у которых было произведена радикальная операция, колебался от 39 до 45 лет.

Таблица 5.1

Распределение женщин по возрасту и заболеванию

№	Возраст	Сочетанная форма миомы матки и аденомиоза		Аденомиоз		Миома матки	
		Абс	%	Абс	%	абс	%
1.	До 40 лет	3	10,0±0,6	-	-	1	3,3±0,2
2.	40-45 лет	15	50,0±1,2	5	16,7±0,3	6	20,0±1,4
	Всего	18	60,0±2,6	5	16,7±0,3	7	23,3±1,5

Таблица 5.2.

Сопутствующие заболевания, выявленные при патоморфологическом исследовании удаленных органов

№	Возраст	Наличие сопутствующей патологии					
		Гиперплазия эндометрия		Хр. цервицит, сальпингит, оофарит		Кисты яичников	
		абс	%	абс	%	абс	%
1	До 40 лет	3	15,8±0,8	1	12,5±0,4	3	20±0,9
2	41-45	16	84,2±9,2	7	87,5±7,1	12	80±6,9
	Всего	19	100	8	100	15	100

Обращает на себя внимание тот факт, что сочетанные формы миомы и аденомиоза, и их изолированные формы, явившиеся показанием к ампутации или экстирпации матки, чаще выявлены в возрасте старше 40 лет.

Исследования показали, что в большинстве случаев встречались сочетания аденомиоза (эндометриоза) с миомой (60% случаев). Частыми сочетанными патологиями также явились кисты яичников (50%), гиперплазия эндометрия (63,3%), воспалительные процессы шейки матки, труб и яичников (26,6%). В 5 (16,7%) случаях сопутствовали кисты надпочечников.

Сочетание гиперплазии эндометрия и аденомиоза рассматривается как высокий фактор развития рака тела матки.

В основном сочетанные патологические процессы наблюдались в возрасте от 40 до 45 лет (53,3%).

Макроскопическое изучение удаленных маток с миомой показало, что миоматозные узлы были в разных количествах и разных размеров. Обычно они имели плотную консистенцию и не имели капсулу (рис.5.1).

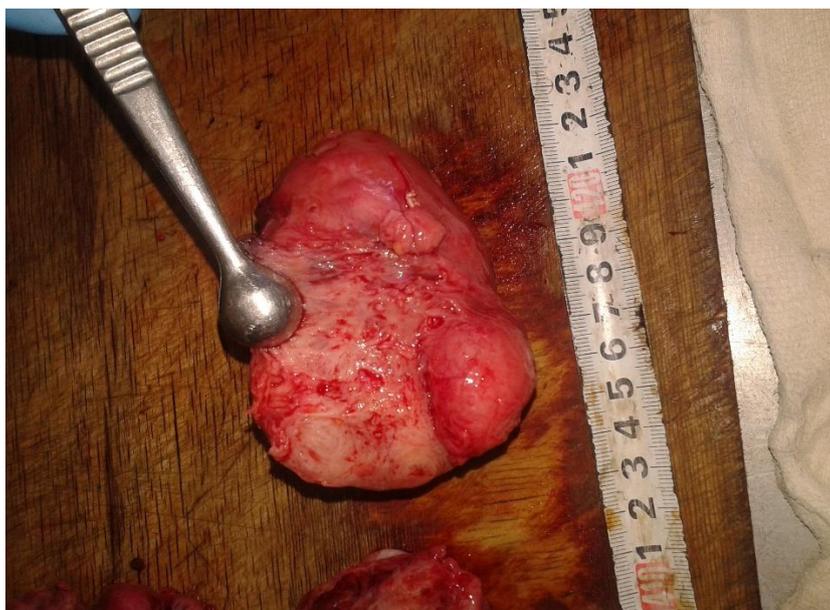


Рис. 5.1. Больная М., 44 г. № истории 970. На разрезе матки видны несколько узлов белесовато-розового цвета, размерами от 0,5 да 4см, плотной консистенции, не имеющих капсулу.

По локализации узлы были разного характера, чаще встречались интрамуральные, реже - субмукозные, растущие в полость матки (рис.5.2 и 5.3).

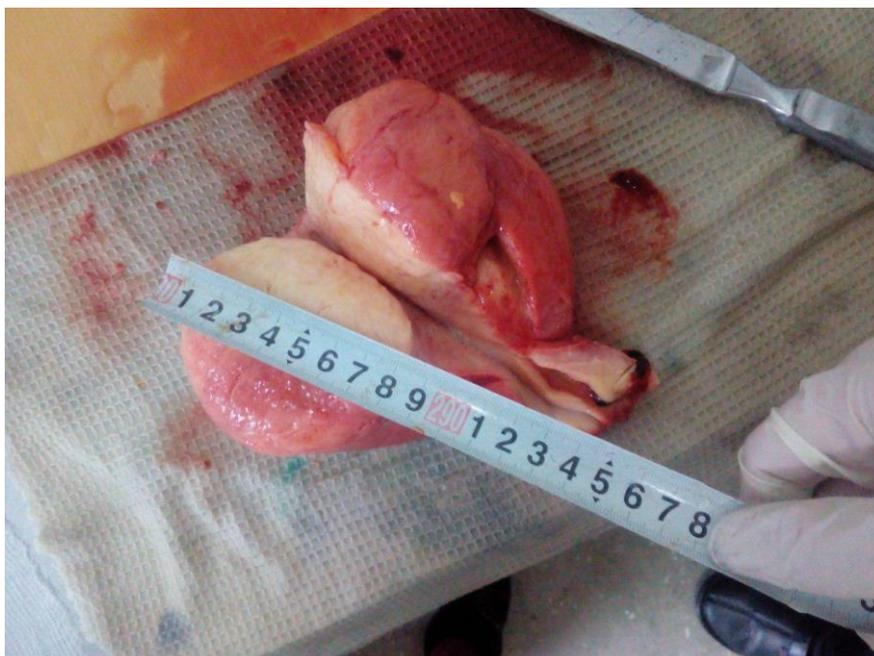


Рис. 5.2. Больная А., 42 г. № истории 936. Большой одиночный узел, белесоватого вида с интрамуральным ростом, полость матки сдавлена.



Рис. 5.3. Больная Д. 44 г. № и/б 2437. Большой узел, растущий в полость матки, и единичный маленький интрамуральный узел белесоватого цвета, плотной консистенции.

Гистологическое изучение миом выявило характерные признаки тканевой атипии, характерной для доброкачественных опухолей, т.е., мышечные волокна разной направленности, разной толщины с неравномерным распределением стромы и сосудов (рис.5.4).

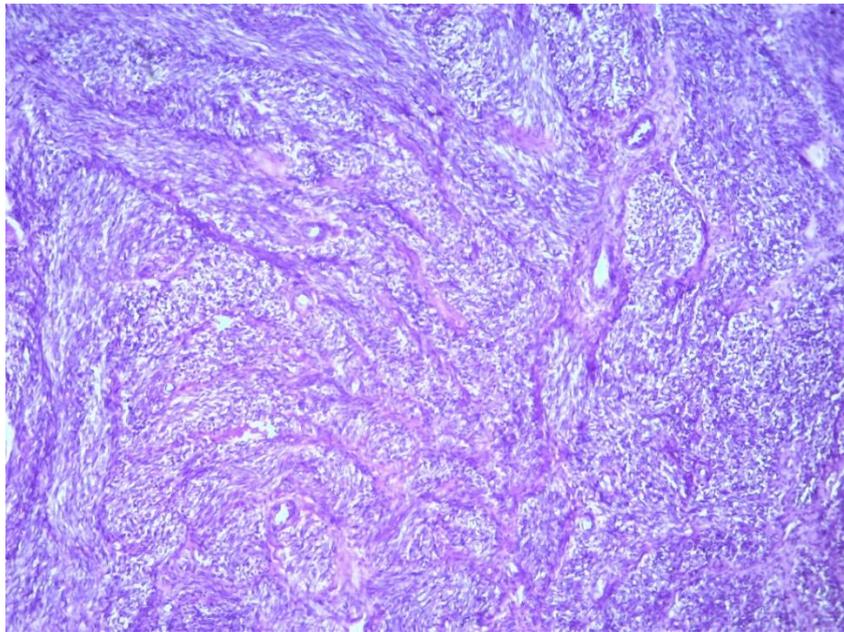


Рис. 5.4. Больная С. 42 г. № истории 936. Фибромиома матки. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 10x10.

При окраске срезов по Ван-Гизону коллагеновые волокна красно-кирпичного цвета в основном определялись в утолщенной стенке сосудов и в меньшей степени в строме опухоли (рис.5.5).

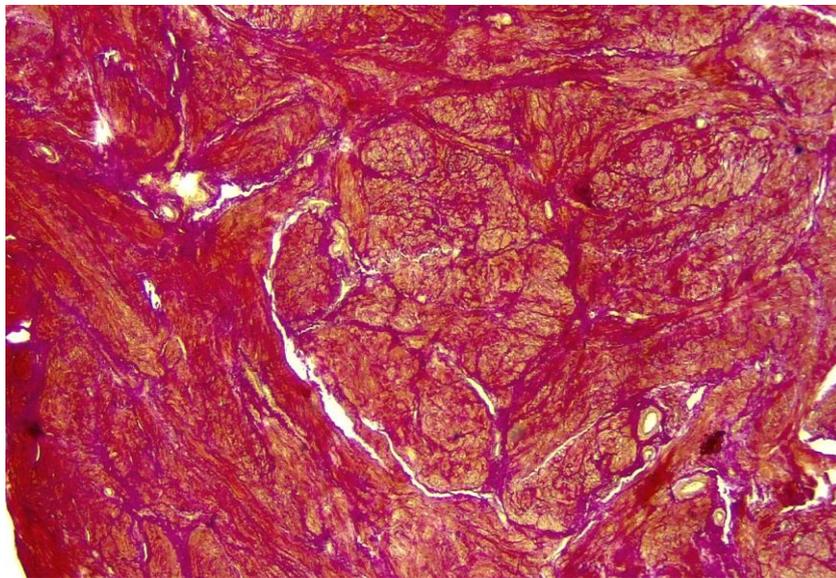


Рис. 5.5. Больная С. 42 г. № и/б 936. Фибромиома матки. Окраска по Ван-Гизону. Увел. 10x20.

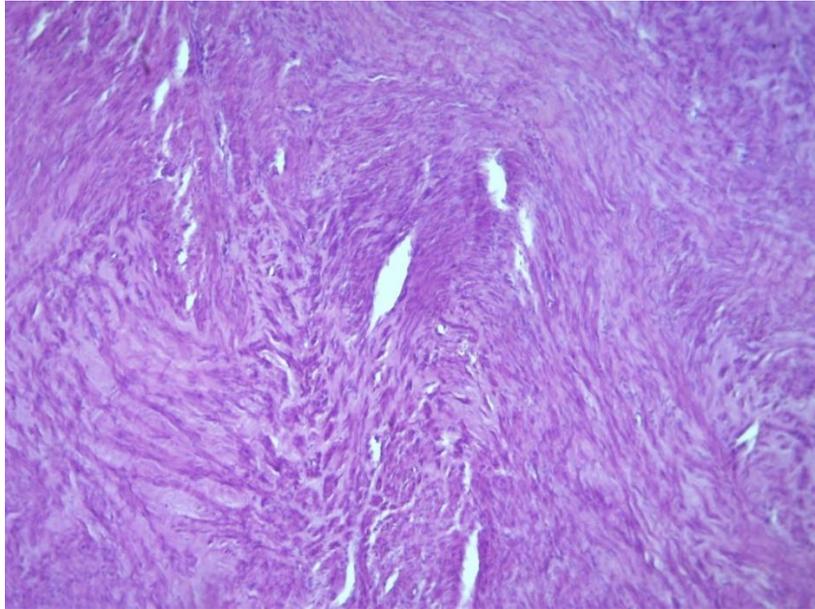


Рис. 5.6. Больная Д. 43 г. № и/б 635. Фибромиома матки. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 10x20.

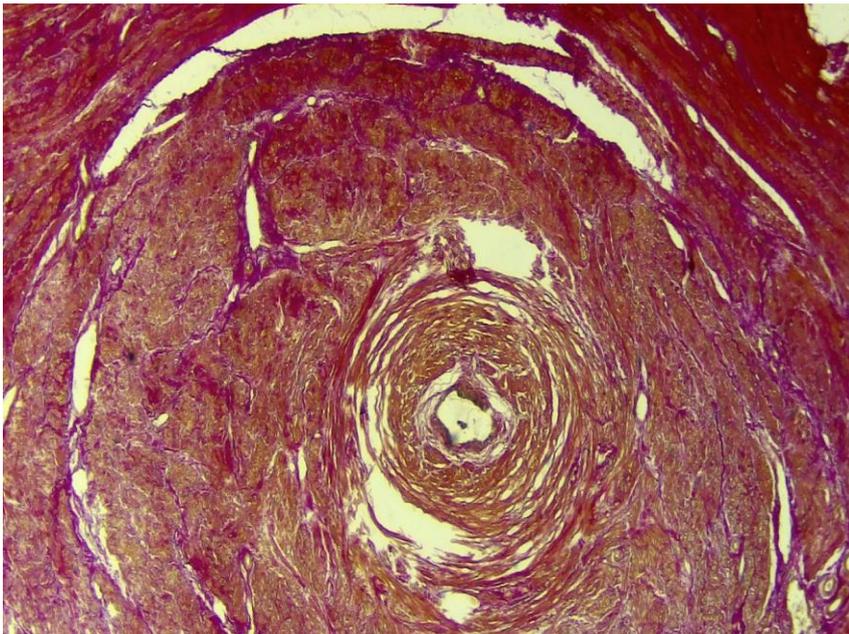


Рис. 5.7. Больная Д. 43 г. № и/б 635. Фибромиома матки. Окраска по Ван-Гизону. Увел.10x20.

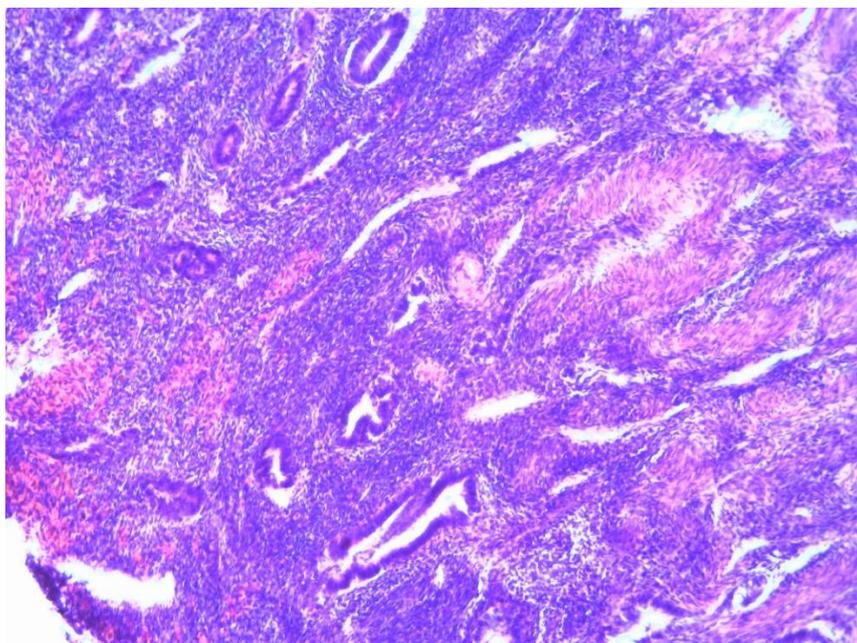


Рис. 5.8. Больная Г. 43 г. № и/б 1623. Участок эндометриоза. Наблюдается «врастание» эндометрия в миометрий. Содержатся как стромальные так и железистые структуры эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 10x10.

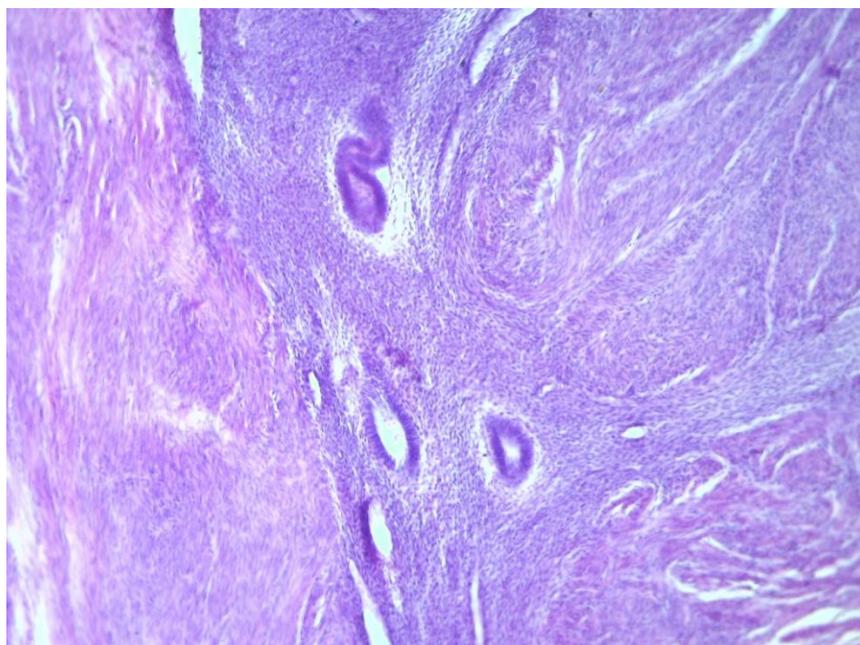


Рис. 5.9. Больная М. 44 г. №и/б 970. Глубоко расположенные железистые структуры эндометрия в строме миометрия, между узлами опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x10.

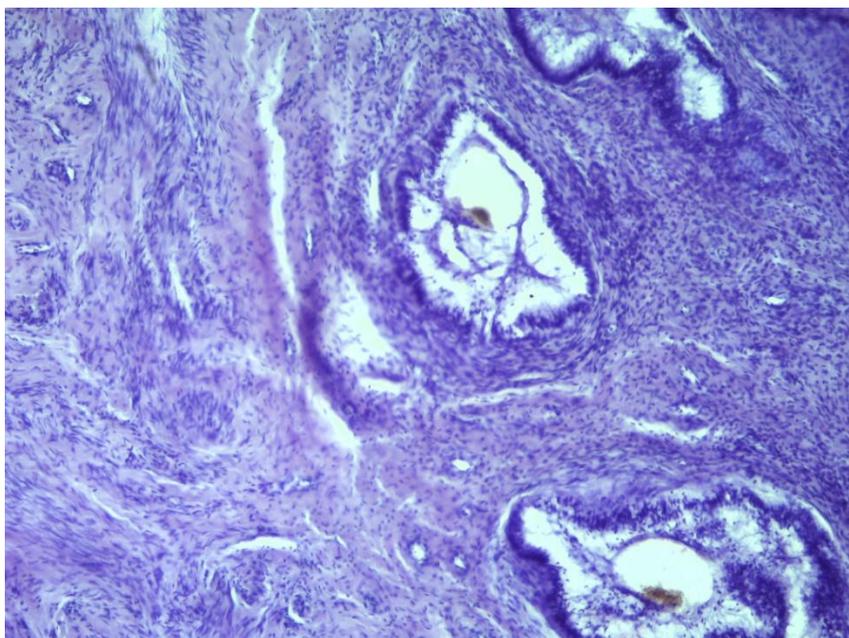


Рис. 5.10. Больная М. 44 г. №и/б 970. Железистые структуры в состоянии повышенной секреции. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x40.

В отдельных случаях наблюдали стромальный эндометриоз, без железистых структур (рис. 5.11).

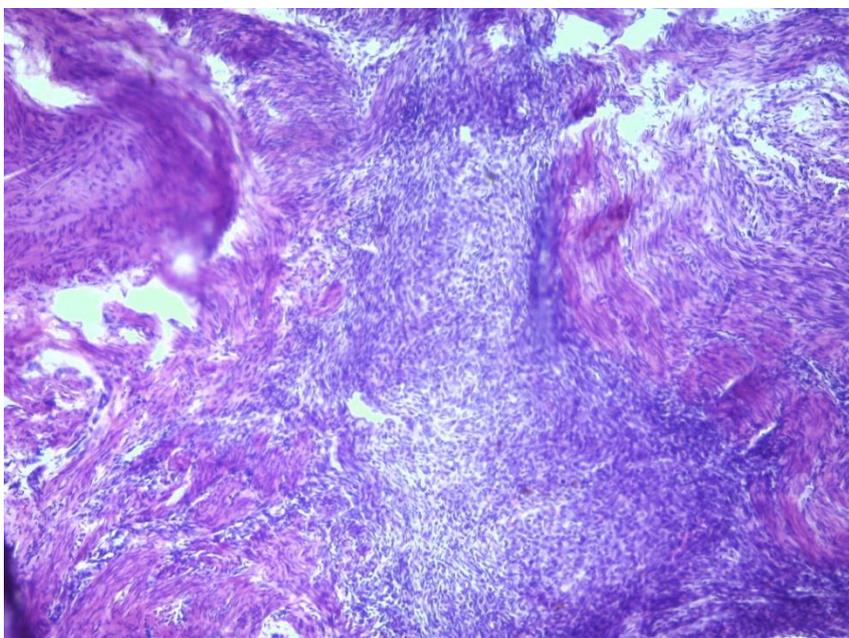


Рис. 5.11. Больная Д. 43 г. №353. Стромальный эндометриоз, массивное разрастание стромы эндометрия в миометрии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x40.

Гиперплазии подвергается не только гладкая мышца миометрия, но и мышечный слой стенки артерии (рис. 5.6). Отмечаются волокна разной

толщины и направленности с прослойками волокнистой соединительной ткани, т.е., источником миом могут быть и гладкая мышца сосудистой стенки.

При окраске срезов миоматозных узлов по Ван-Гизону склероз более выражен вокруг сосуда (рис. 5.7).

Участки эндометриоза могут располагаться как в поверхностных, так и глубоких слоях миометрия (рис. 5.8 и 5.9).

При сочетанных поражениях эндометриоза с хроническим цервицитом в слизистой наблюдалась очаговая лимфоидная инфильтрация, умеренно выраженный койлоцитоз, что свидетельствует о вирусном поражении шейки матки (HPV) и обозначается как LSIL (рис. 5.12).

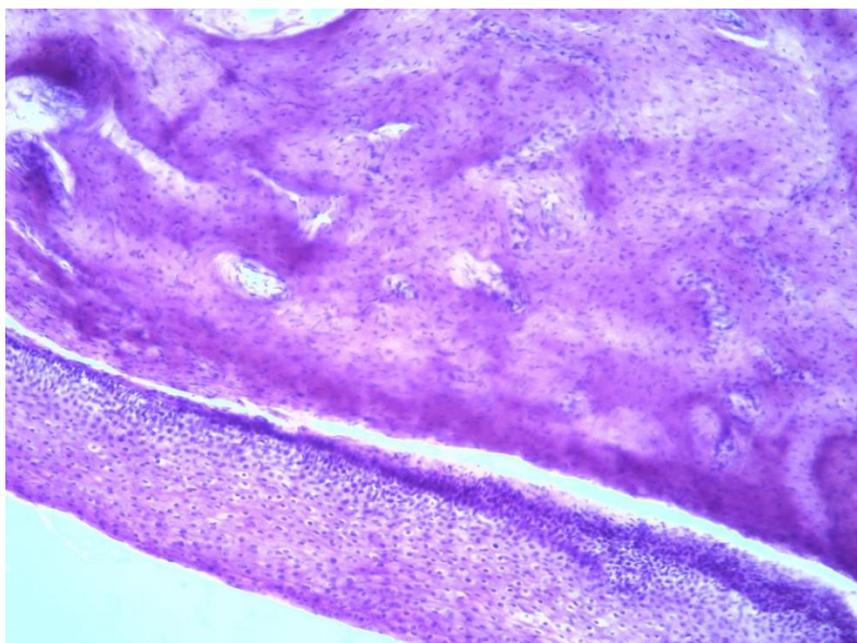


Рис. 5.12. Больная М. 42 г. №3401. Очаговая лимфоидная инфильтрация слизистой влагалищной части шейки матки. обнаруживается умеренный койлоцитоз. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 10x10.

В процессе поиска различных вероятных факторов, влияющих на развитие аденомиоза, большое внимание стали уделять повреждению подэндометриальной базальной мембраны, или же так называемой «соединительной зоны» (СЗ), которую впервые описали с помощью

магнитно-резонансной томографии (МРТ). Появление новейших методов визуализации, как УЗИ высокого разрешения и МРТ, дала возможность дифференциации миометрия на комплексы пространственной и функциональной составляющих, и это расширило классификацию его зональной анатомии [26, 120, 128, 171].

В изученных микропрепаратах не было выявлено значимых нарушений соединительной зоны (рис 5.11).

Таким образом, патоморфологические исследования позволяют правильно поставить и подтвердить диагноз сочетанных или изолированных форм миомы и аденомиоза, установить пролиферативную активность миоматозных узлов, а при сочетании аденомиоза с гиперплазией эндометрия – выявить риск на развитие злокачественного перерождения эндометрия.

Ретроспективные исследования результатов патоморфологических исследований выявили, что довольно часто, в 32% случаев, были выявлены сочетанные формы миомы и аденомиоза в качестве гистологической находки. Это свидетельствует о том, что диагноз до операции только «миома матки» был выставлен неправильно. Именно этим объясняется отсутствие эффекта от проводимой терапии, что послужило показанием для радикального оперативного лечения по данным ретроспективного анализа. Результаты патоморфологических исследований подтвердили необходимость проведения качественного обследования при помощи аппаратов с высокой разрешающей способностью, которые позволяют выявлять сочетанные формы миомы и аденомиоза, правильно подбирать медикаментозную терапию этих заболеваний.

Необходимо отметить, что и среди обследованных нами женщин в 30 случаях (18,2%) у пациенток старшего репродуктивного возраста (старше 40 лет), имеющих детей, с сочетанной формой миомы и аденомиоза или изолированными формами также произведена радикальная операция, ввиду отсутствия эффекта от консервативной терапии.

При этом, патоморфологическая картина удаленных маток выявила либо крупные миоматозные узлы диаметром более 6 см, либо сочетание большого узла 5-6 см и очаговой формы аденомиоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последнее десятилетие характеризуется сочетанием миомы матки с аденомиозом, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста. До настоящего времени нет единого мнения о причинах развития сочетанных форм миомы матки и аденомиоза. Большинство исследователей отдают приоритет гормональным нарушениям и гормонозависимости роста миоматозных узлов [10, 17, 20, 22, 27, 44]. Определенное значение имеют нарушения иммунологической защиты особенно при аденомиозе, периферической гемодинамики, водно-солевого обмена [17, 30, 53, 56, 74, 140]. Обнаружена генетическая предрасположенность к возникновению и миомы, и аденомиоза [50, 61, 65, 89, 102, 139].

В гинекологии к числу самых распространенных заболеваний относятся миома матки и аденомиоз [10, 15, 17, 22, 127, 132]. Хотя многие исследователи посвятили свои работы поиску молекулярных звеньев патогенеза пролиферативных заболеваний матки, механизмы развития миомы матки и аденомиоза недостаточно изучены. Особенно это касается сочетанных форм миомы и аденомиоза.

Исследованиями последних лет показано, что в развитии миомы и аденомиоза имеет значение состояние и функция различных систем организма, включая и иммунную систему [17, 30, 53, 56, 74, 140, 157, 166, 168]. Это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по улучшению диагностики сочетанных форм заболеваний, изучению роли иммунной системы в патогенезе этих заболеваний.

Целью исследования явилось определить особенности течения и патогенетические аспекты развития сочетанных форм миомы и аденомиоза для выбора тактики их лечения.

Для реализации поставленной цели были определены задачи исследования, важными из которых являются определение частоты сочетанных форм миомы и аденомиоза у женщин, установление наиболее

значимых факторов риска, изучение роли иммунной системы в патогенезе сочетанных форм заболевания, разработка тактики обследования и лечения сочетанных форм заболевания, определение его эффективности.

Для осуществления поставленных задач нами проведены ретроспективные исследования 511 историй болезни женщин, оперированных по поводу миомы матки за период 2013-2017гг. Проспективные исследования проведены у 165 женщин. Все пациентки разделены на 3 группы:

1-группа – 75 женщин с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза; 2-группа – 47 женщин с аденомиозом; 3-группа – 43 женщин с миомой матки. Контрольную группу составили 21 здоровых женщин.

В ретроспективном исследовании оперированные женщины разделены на возрастные группы. Исследования показали, что наиболее часто оперативные вмешательства при миоме матки были проведены в возрасте старше 40 лет (71,8%). Показаниями к операции у этих больных были преимущественно диагноз симптомная миома матки, главным симптомом которой были аномальные маточные кровотечения – у 89% (455), нарушение функции соседних органов из-за сдавления опухолью – у 2% (10), миома больших размеров – у 5% (26), синдром быстрого роста миомы – у 4% (20) пациенток. Это указывает на большую длительность заболевания и позднее обращение пациенток к врачу.

У молодых женщин репродуктивного возраста показанием к операции было бесплодие и миома матки – в 6,8%, всем им произведена органосохраняющая операция миомэктомия. Изучение анамнеза пациенток показало, что у трети больных ранее было проведено консервативное лечение миомы, которое оказалось неэффективным.

Нами также изучен объем оперативного лечения, проведенный у больных. Так, чаще всего проведена надвлагалищная ампутация матки (НАМ), которая составляла 57,9% (296), далее по частоте следует операция экстирпации матки 24,7% (126), подавляющее число этих операций из

которых сопровождалось удалением придатков. Гистологическое исследование удаленных препаратов выявило в 32% случаев сочетанные формы миомы и аденомиоза, в качестве микроскопической находки. Это свидетельствует о том, что показанием к радикальной операции часто было отсутствие эффекта от проводимого лечения, т.к. был выставлен диагноз только миомы матки.

Перспективные исследования у 165 женщин с гиперпластическими процессами матки, сочетанными формами миомы и аденомиоза (1 группа), с аденомиозом (2 группа) и миомой матки (3 группа) выявили в 1 группе более высокую соматическую заболеваемость, высокий индекс заболеваемости, высокую гинекологическую заболеваемость воспалительного характера, нарушения репродуктивной системы и репродуктивные потери.

Интерес представляет частота перенесенных в анамнезе гепатитов различной формы (А, В или С) у пациенток. Гепатиты чаще наблюдались у пациенток всех трех групп в 6, 3,5 и 8 раз чаще ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (4,8%). Однако наиболее высокая частота перенесенных гепатитов отмечалась у пациенток 3 группы с миомой ($39,9 \pm 7,5\%$), что в 2,3 раза чаще чем у пациенток 2 группы с аденомиозом ($17,0 \pm 5,5\%$, $p < 0,05$). Это подтверждает данные литературы о связи развития миомы с патологией печени и желчного пузыря [5, 17, 25, 26].

Индекс перенесенных заболеваний в 1 группе в 4 раза, во второй группе в 3,3 раза, и в третьей группе в 2,6 раз превышает этот показатель в контрольной группе. Повышенный индекс заболеваемости и отягощенный соматический анамнез являются факторами риска, которые приводят к нарушению иммунитета, и создают условия для развития гиперпластических процессов в матке.

Изучение клинической картины заболевания и жалоб больных при поступлении показали, что клиника сочетанной формы миомы и аденомиоза отличается от проявлений только симптомной миомы или аденомиоза в отдельности. Длительность заболевания на момент обследования пациенток

составил от 1 года до 10 лет. Пациентки обращались с жалобами на обильные и/или длительные менструации, нарушения менструального цикла, боли внизу живота и бесплодие.

У пациенток с миомой при интрамуральной и субмукозной форме узлов (4-5 тип миомы по классификации FIGO), имела место гиперполименорея – у 23 (53,5±7,6%, $p<0,001$). Во второй группе у женщин с аденомиозом больше превалировал симптом боли – у 31 (65,9±6,9%, $p<0,001$). При этом в 1-группе с сочетанием миомы и аденомиоза пациентки чаще жаловались и на гиперполименорею, и на симптом боли почти с одинаковой частотой.

Одна из основных жалоб у женщин репродуктивного возраста это бесплодие. Бесплодие выявлено всего у 40 (24,2%) женщин и составило четверть пациенток. Длительность бесплодия составила от 1,5 года до 17 лет. При изучении бесплодия выявлено, что в изолированных формах заболеваний больше доминировало вторичное бесплодие над первичным, в группе с аденомиозом вторичное бесплодие встречалось в два раза больше, чем первичное (66,7 и 33,3% соответственно), в группе с миомой матки вторичное бесплодие выявлено на 1,3 раза больше, чем первичное (57,1 и 42,9% соответственно). В группе с сочетанием миомы матки и аденомиоза наоборот, первичное бесплодие выявлено в два раза больше, чем вторичное (66,7 и 33,3% соответственно). Аналогичные данные имеются в литературе [18, 25, 44, 104, 195].

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что в 1 группе с сочетанной патологией (34 - 45,3%) и 2 группе с аденомиозом (22 – 46,8%) беременность наступала чаще и превышала в 1,4 раза частоту беременностей в 3 группе с миомой и в контрольной (число беременностей на одну пациентку в среднем 3,5-4). Частота родов (роды от 4 и более) также превалировала во II группе – 21% (на 1,8 раза выше чем, в I группе, и на 1,3 раза выше чем в III группе). Самая высокая частота самопроизвольного выкидыша имело место в группе с аденомиозом – 8,3%, и в группе с сочетанной патологией – 7,9%, почти в 5

раз превышала данные контрольной группы. В 3 группе 5,1% пациенток с миомой матки также в анамнезе отмечали самопроизвольный выкидыш, и данная патология в три раза превышала контрольную группу.

Изучение частоты и видов перенесенных гинекологических заболеваний показало, что у пациенток 1 группы с сочетанием миомы матки и аденомиоза, в $69,3 \pm 5,3\%$ ($p < 0,001$) случаях имели место воспалительные болезни органов малого таза, также в группе с изолированным аденомиозом $68,1 \pm 6,1\%$ ($p < 0,001$) женщин отмечали в анамнезе различные воспалительные заболевания гениталий. Было установлено, что в 1 группе с сочетанием миомы матки и аденомиоза воспалительные болезни в 2,9 раза выше, чем в контрольной группе, а также в 1,6 раз выше, чем у больных 3 группы с миомой.

В 1 группе с сочетанной патологией и 2 группе с аденомиозом в анамнезе у каждой четвертой пациентки имело место кисты яичников. В 3 группе с миомой матки кисты яичников отмечалось в 2,5 раза меньше ($P < 0,05$).

Все это свидетельствует о том, что факторами риска развития таких заболеваний как аденомиоз и миома матки, являются отягощенный соматический анамнез, высокий индекс заболеваемости в детородном периоде, преимущественно за счет перенесенных детских инфекционных заболеваний, нарушения менструального цикла, воспалительные заболевания матки и придатков и высокая частота абортов. Наши данные подтверждаются данными литературы [17, 42, 52, 104].

Ультразвуковые исследования выявили наличие и количество миоматозных узлов в сочетании с разными формами аденомиоза. Исследование показало различия при простых и пролиферирующих миомах. Так, например, если у пациентки с простой миомой в сочетании с аденомиозом количество узлов колебалось в пределах от 1 – до 3-х узлов, то при пролиферирующей миоме в сочетании с аденомиозом выявлены от 3-х до 9 узлов. Исследование расположения миоматозных узлов на теле матки

путем УЗИ показало, что наиболее часто в 65,2% случаев узлы находились в средней трети тела матки, в 21,2% случаев узлы находились у дна или в верхней трети, и в 13,6% случаев узлы находились в нижней трети тела матки. На передней стенке узлы располагались в 52,3% случаев, на задней стенке – 35,5% и реже на боковых стенках – в 12,2% случаях.

У 64% пациенток 1-группы выявлено сочетание пролиферирующей миомы матки с разными формами аденомиоза, из них сочетание с диффузным аденомиозом – у 48%, с очаговым аденомиозом – у 4%, с узловым аденомиозом – у 4%, также у 8% пациенток 1-группы выявлено сочетание пролиферирующей миомы с диффузно-узловой формой аденомиоза. У 36% пациенток 1-группы выявлено сочетание простого типа миоматозных узлов с разными формами аденомиоза, из них с диффузным аденомиозом - у 28%, с очаговой формой – у 4%, с диффузно-узловой формой аденомиоза – у 4% пациенток. У 64% пациенток 1-группы выявлено сочетание пролиферирующей миомы матки с разными формами аденомиоза, из них сочетание с диффузным аденомиозом – у 48%, с очаговым аденомиозом – у 4%, с узловым аденомиозом – у 4%, также у 8% пациенток 1-группы выявлено сочетание пролиферирующей миомы с диффузно-узловой формой аденомиоза. У 36% пациенток 1-группы выявлено сочетание простого типа миоматозных узлов с разными формами аденомиоза, из них с диффузным аденомиозом - у 28%, с очаговой формой – у 4%, с диффузно-узловой формой аденомиоза – у 4% пациенток. Наши результаты согласуются с данными других исследователей [15, 16].

Исследованиями последних лет показано, что в развитии миомы и аденомиоза имеет значение состояние и функция различных систем организма, включая и иммунную систему. Участие иммунной системы хорошо изучено при эндометриозе, но исследований при сочетании его с миомой матки, проведено немного, результаты их противоречивы.

Нами проведен количественный анализ провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у 60 пациентов. В

каждой исследуемой группе, а также в контрольной группе по 15 пациенток сдали кровь на иммунологическое исследование до лечения и после проведенного курса терапии. Лечение проводилось в зависимости от выявленной патологии: при миоме назначали улипристал-ацетат 5 мг (УПА UPA) в течение 3-х месяцев не менее 2-х курсов по 3 месяца с двух месячным перерывом, при аденомиозе – диеногест 2 мг в течение 6 месяцев непрерывно. При сочетанной форме миомы и аденомиоза лечение начинали с диеногеста в течение 6 месяцев непрерывно, затем назначали УПА в течение 3-х месяцев.

Определение уровня провоспалительных цитокинов у пациенток до лечения показало следующие результаты: уровень IL-1 во всех трех группах был почти в равном количестве. В 1- и 3-группах уровень IL-1 в 3,4 раза, а в 2-группе IL-1 в 3,0 раза превышал показатели в контрольной группе ($P<0,001$). Высокий уровень IL-6 чаще наблюдался у пациенток 1-группы и 3,3 раза был выше, чем в группе контроля ($P<0,001$). Также по сравнению со 2- и 3-группами IL-6 превышал в 1,5 раза. Во 2-группе данный показатель превышал контрольную группу в 2,4 раза ($P<0.01$), и в 3- группе в 2 раза ($P<0.01$).

TNF- α в 1-группе с сочетанной патологией в 5.8 раз, а во второй группе у женщин с аденомиозом в 8.5 раза, в 3-группе в 7.5 раза превышает контрольную группу, достоверность $P<0.001$. После проведенной терапии во всех трех группах отмечалось снижение уровней IL-1 и IL-6. Снижение IL-1 наблюдалось во всех группах в среднем в 2 раза и средние показатели приблизились к значениям контроля. Также снижение цитокина IL-6 в 1-группе наблюдалось в 1.8 раз, а во 2- и 3-группах в 1.4 раза. Уровень TNF- α , позволяющего судить об апоптозе, после лечения повысился во всех группах, что указывает на восстановление апоптоза и снижения риска на рецидив и рост узлов после операции.

Изучение показателей сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) показало, что самые высокие показатели были у пациенток 1 и 2

групп и почти в 4 раза превышали группу контроля ($P < 0,001$). После проведенной терапии отмечено достоверное снижение уровня VEGF, по сравнению с показателями до лечения. В 1-группе уровень VEGF снизился в 2 раза, во 2-группе в 1,9 раз и в 3-группе в 1,8 раз. Это указывает на снижение кровотока вокруг и внутри миоматозных узлов, снижении активности узлов и очагов аденомиоза.

Одновременное проведение УЗИ с доплерометрией после проведенного лечения показало, что отмечалась стабилизация роста узлов в диаметре 5 и >см и уменьшение размеров мелких узлов. Качество кровотока в узлах миомы и при очаговом аденомиозе ухудшалось, что характеризовалось снижением уровня VEGF в сыворотке крови больных, т.е. указывало на положительную динамику.

По данным опроса пациентов клиническая картина заболевания после проведенного лечения также изменилась. Альгоменорея исчезла в 24,2% случаев и существенно снизилась ее интенсивность в 61,8%, незначительное улучшение отмечали 14,0%. Репродуктивная функция восстановилась у 67,9% в течение года после проведенного лечения.

Патоморфологические исследования удаленных препаратов после гистерэктомии показали, что в большинстве случаев встречались сочетания аденомиоза (эндометриоза) с миомой (60% случаев). Частыми сочетанными патологиями явились кисты яичников (50%), гиперплазия эндометрия (63,3%), воспалительные процессы шейки матки, труб и яичников (26,6%).

Это свидетельствует о том, что диагноз до операции выставлен не точный – только миома матки. Именно этим объясняется отсутствие эффекта от проводимой терапии, что послужило показанием для радикального оперативного лечения. Результаты патоморфологических исследований подтвердили необходимость проведения качественного обследования при помощи аппаратов с высокой разрешающей способностью.

Данный метод позволил правильно поставить диагноз, подобрать консервативный метод лечения, снизить частоту радикальных операций

(ампутации и экстирпации матки), что привело к достижению экономического эффекта в виде сокращения сроков пребывания больной в стационаре в связи с оперативным лечением при консервативной миомэктомии по сравнению с радикальной операцией, сокращением временной нетрудоспособности в послеоперационном периоде.

Расчёт экономического эффекта от сокращения сроков временной нетрудоспособности производился по формуле Т.И. Искандарова (2005):

$$\mathcal{E}_{вр} = (D_1 - D_2) \times (Г + E) \times H - 0,15 \times K =$$

(7-2) x (24418+10294) x 55 - 0,15 x 800 000 = 9425800 сум (9млн 425 тыс.сум)

Результаты научных исследований по диагностике и лечению сочетанной формы миомы матки и аденомиоза внедрены в практику здравоохранения, в том числе, в отделении гинекологии III-клиники Ташкентской медицинской академии республиканском центре репродуктивного здоровья населения. Внедрение результатов способствовало повышению качества медицинской помощи; применение новых методов диагностики и лечения привело к уменьшению числа радикальных операций среди женщин репродуктивного возраста, а это в свою очередь, дало возможность улучшить качество жизни женщин. Применение разработанного метода лечения позволило сэкономить 9 млн. 425 тыс. сум.

На основе проведенных исследований и полученных результатов нами предложен алгоритм обследования и лечения пациенток с сочетанной формой миомы матки и аденомиоза.



Рис.1.Алгоритм обследования больных с сочетанной формой миомы и аденомиоза:

- сбор жалоб. Для назначения правильной терапии необходимо уточнить, какие симптомы больше беспокоят, это поможет в правильном выборе препаратов и очередности их назначения;
- тщательный сбор анамнеза (течение болезни, длительность заболевания, наследственный анамнез, репродуктивный анамнез)
 - бимануальное исследование
 - ультразвуковое исследование на аппаратах с высокой разрешающей способностью трансвагинальным (TV) датчиком
 - доплерометрия кровотока вокруг и внутри миоматозного узла или узлового аденомиоза с целью определения клинико-морфологического варианта миомы матки (простая или пролиферирующая миома)
 - МРТ органов малого таза (при необходимости)

- иммунологическое исследование крови для определения уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , и противовоспалительных цитокинов: ИЛ-10, VEGF.

- гистологическое исследование удаленного органа или миоматозного узла в случае хирургического лечения.



Рис.2. Алгоритм лечения пациенток с сочетанной формой миомы и аденомиоза:

Выбором приоритетности назначения препаратов зависит от активности миоматозных узлов. При пролиферирующих миомах сначала назначается препарат УПА со 2 дня цикла по 5 мг ежедневно в течение 84 дней непрерывно, затем диеногест 2 мг по 1 таблетки ежедневно в течение 6

циклов непрерывно, а при простых миомах – наоборот, сначала диеногест 6 циклов непрерывно, потом – УПА ежедневно в течение 84 дней.

ВЫВОДЫ

1. Сочетанные формы миомы и аденомиоза часто являются показанием к радикальной операции, наличие сочетания заболеваний выявлено в 32% при патоморфологическом исследовании удаленных маток, что свидетельствует о необходимости повышения качества диагностики.

2. Факторами риска развития сочетания этих заболеваний являются повышенный индекс заболеваемости, воспалительные заболевания гениталий и нарушения МОЦ, репродуктивные потери в анамнезе. Клиническая картина сочетанных форм миомы матки и аденомиоза чаще осложняется бесплодием.

3. Сочетанные формы миомы и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста характеризуются более выраженным дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. После проведенного лечения отмечается достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов, что подтверждает роль воспаления и иммунитета в развитии миомы и аденомиоза.

4. Патоморфологические исследования подтверждают ультразвуковые характеристики сочетанных форм. При этом пролиферирующая активная миома почти в половине случаев (48%) сочетается с диффузным аденомиозом и реже с очаговым, а простая миома – с очаговым или узловым аденомиозом.

5. Для своевременного и выявления сочетанных форм миомы и аденомиоза необходимо проведение УЗИ на аппаратах эксперт-класса с проведением доплерометрии, что позволяет дифференцировать тип миоматозного узла и определить степень аденомиоза.

6. Выбор медикаментозного лечения и его последовательность зависят от активности того или иного процесса: при пролиферирующей миоме сначала необходимо назначать улипристал-ацетат или агонисты ГнРГ, затем диеногест, а при простом узле наоборот, сначала диеногест, затем улипристал-ацетат.

7. Эффективность комплексного своевременного лечения сочетанных форм миомы и аденомиоза заключается в улучшении клинического течения заболевания, снижении частоты радикальных операций на 11% и восстановлении фертильности в 32,1% случаев в течение первого года.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности диагностики и выявления сочетанных форм необходимо проводить УЗИ на аппаратах эксперт-класса.
2. Комплексное медикаментозное лечение сочетанных форм необходимо проводить последовательно в зависимости от активности миоматозного узла (пролиферирующий или простой) и степени аденомиоза препаратами Улипристал-ацетат и Диеногест по схеме.
3. Алгоритм обследования больных с сочетанной формой миомы и аденомиоза:
 - сбор жалоб. Для назначения правильной терапии необходимо уточнить, какие симптомы больше беспокоят, это поможет в правильном выборе препаратов и очередности их назначения;
 - тщательный сбор анамнеза (течение болезни, длительность заболевания, наследственный анамнез, репродуктивный анамнез)
 - бимануальное исследование
 - ультразвуковое исследование на аппаратах с высокой разрешающей способностью трансвагинальным (TV) датчиком
 - доплерометрия кровотока вокруг и внутри миоматозного узла или узлового аденомиоза с целью определения клинико-морфологического варианта миомы матки (простая или пролиферирующая миома)
 - МРТ органов малого таза (при необходимости)
 - иммунологическое исследование крови для определения уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , и противовоспалительных цитокинов: ИЛ-10, VEGF.
 - гистологическое исследование удаленного органа или миоматозного узла в случае хирургического лечения.
4. Алгоритм лечения больных с сочетанной формой миомы и аденомиоза

- Выбор приоритетности назначения препаратов в зависимости от активности миоматозных узлов. При пролиферирующих миомах сначала назначают препарат УПА со 2 дня цикла по 5 мг ежедневно в течение 84 дней непрерывно, затем диенгест 2 мг по 1 таб ежедневно в течение 6 циклов непрерывно, а при простых миомах – наоборот, сначала диенгест 6 циклов непрерывно, потом – УПА ежедневно в течение 84 дней.

Проведение лечения этих заболеваний способствует восстановлению показателей уровня про- и противовоспалительных цитокинов, которые приближаются к показателям контрольной группы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Указ Президента Республики Узбекистан УП №4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы»;
2. Указ Президента Республики Узбекистан №5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года;
3. Постановление Президента Республики Узбекистан №4513 «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» от 8 ноября 2019 года;
4. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. / Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. // Проблемы репродукции. 2011; 17(6):66-77.;
5. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. / Биомаркеры эндометриоза – современные тенденции. // Проблемы репродукции, 1, 2018. С. 57-62.;
6. Адамян Л.В., Демидов В.Н., Гус А.И., Обельчак И.С. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии. / М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 409-51.;
7. Адамян, Л.В., Зайратьянц, О.В., Тихомиров А.Л., Манухин И.Б. и др. / Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки *in vivo* // Проблемы репродукции. - 2014. - Т. 20, № 3. - С. 41-44.;
8. Адамян Л.В. Миома матки: Диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. / М. 2014. – 94с.;
9. Арутюнян А.Ф. / Опыт применения таргетных медикаментозных средств в профилактике рецидивов миомы матки после миомэктомии, у

пациенток, имеющих аденомиоз. // Современные проблемы науки и образования. – М., 2016. - №5. – С. 155.;

10. Арутюнян А.Ф., Гайдуков С.Н. / Новые аспекты патогенетической обоснованной терапии аденомиоза в сочетании с миомой матки. // Медицина и образование в Сибири. – Новосибирск, 2015. – №6. – С. 26.;

11. Ахмедова Г.А. / Ретроспективный анализ факторов осложнений миомы матки у женщин репродуктивного возраста: тезисы девятого съезда акушеров-гинекологов Узбекистана (28-29 ноября 2017 г., г.Ташкент) // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2017. - Том 79-80 №3-4. - С. 171-172.;

12. Ахмедова Г.А., Каримов А.Х. / Диагностические критерии эходопплерографии в оценке быстрого роста миомы матки. // Т., Новости дерматовенер. и репр. здор. – 2009. - №2. – С. 51-52.;

13. Ахмедова Г.А., Каримов А.Х. / Допплерометрические критерии осложнений миомы матки у женщин. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2017. - Том 79-80 №3-4. - С. 24-25.;

14. Ахмедова Н.М. / Влияние симвастатина на активность про- и антиоксидантной системы у женщин с миомой матки. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2017. - Том 79-80 №3-4. - С. 23-25.;

15. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций в 2-х частях. / М.: Издательство Видар - 2017.

16. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А., Мгелиашвили М.В. / Современные аспекты роста миомы матки. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 12(4): 42-8.;

17. Гуриев Т.Д., Сидорова И.С., Унанян А.Л. Сочетание миомы матки и аденомиоза / М. – 2012. – С.7-16.;

18. Давыдов А.И., Лебедев В.А., Пашков В.М., Коваленко М.В. и др. / Принципы терапии и профилактики рецидивов миомы матки у больных

репродуктивного возраста: реальность и перспективы // Вопр.гин., акуш. и перанат. – 2013. – Т. 12. - №1. – С. 35-42.;

19. Давыдов А.И., Панкратов В.В., Карпова И.О. / Аденомиоз: пато- и морфогенетические аспекты терминологии, диагностики и лечения. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010;9(6):69-77.;

20. Давыдов А.И., Панкратов В.В., Ягудаева И.П. / Восстановительное лечение после органосберегающих операций у больных подслизистой миомой матки и аденомиозом // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. Т.10. - №6. – С. 13-21.;

21. Давыдов А.И., Пашков В.М., Шахламова М.Н. / Аденомиоз: новый взгляд на старую проблему. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2016. Т.15, №2 с. 59-66.;

22. Давыдов А.И., Пашков В.М., Шахламова М.Н. / Субмукозная миома матки в сочетании с аденомиозом. Принципы таргетной терапии в репродуктивном периоде. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии: научно-практический журнал / Российская Ассоциация специалистов перинатальной медицины. - Москва: Издательство "Династия". - 2019. - Том 18 N3. - С. 124-132.;

23. Дамиров М.М., Слюсарь Н.Н. / Современные подходы к лечению больных аденомиозом. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10(3): 45-9.;

24. Дамиров М.М. / Современная тактика ведения больных с аденомиозом. М.: Издательство БИНОМ; 2015. 111с.;

25. Доброхотова Ю.Э., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М. / Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной репродуктивной терапии // Доктор.Ру. – 2013. - №7(85). – С.29–3;

26. Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Гус А.И., Адамян Л.В. / Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза. // Журнал акушерства и гинекологии №1.- 2018 С. 29-34.;

27. Джамалутдинова К.М. / Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. // Акушерство и гинекология. - М., 2017. - №9. - С. 86-94.;
28. Зыкина Б.И., Медведев М.В. / Энциклопедия ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии: Допплерография в гинекологии / М: Реальное время. – 2000; 152с.;
29. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В. / Место комбинированных оральных контрацептивов в лечении эндометриоза. // Проблемы репродукции, 3, 2015 г. С.106-110.;
30. Иванова О.Ю. / Коррекция иммунных нарушений и изменений белково-липидного спектра мембран циркулирующих эритроцитов при аденомиозе. // Журнал акушерства и женских болезней. - СПб, 2018. - Том 67 Вып. 6. - С. 13-23.;
31. Ильина Е.Н., Говорун В.М. / Масс-спектрометрия нуклеиновых кислот в молекулярной медицине // Биоорг. химия. 2009. - №2(35). - С. 1-16.;
32. Ирназарова Д.Х., Каримов А.Х., Юлдашева Д.Ю., Юлбарисов А.А., Ахмедова Г.А. / Инновационные технологии в диагностике миомы матки. // Журнал теоретической и клинической медицины. 2019. - №5. С. 111-114.;
33. Исанбаева Л.М. / Современные методы прогноза быстрого роста миомы матки. // Журнал теоретической и клинической медицины. 2019. - №5. – С. 114-116.;
34. Исанбаева Л.М. / Оптимизация ведения женщин с миомой матки с аномальными маточными кровотечениями. // Журнал теоретической и клинической медицины. 2019. - №5. – С.116-118.;
35. Исанбаева Л.М., Ганиева Г. / Маркеры быстрого роста миомы матки у женщин. // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2019. - №2. - С. 70-74.;
36. Ищенко А.И., Жуманова Е.Н., Ищенко А.А., Горбенко О.Ю., Мышенкова С.А. и соав. / Новые концепции органосохраняющего лечения аденомиоза. // Акушерство и гинекология №4/2013. С. 86-91.;

37. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В. / Лечение генитального эндометриоза у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. Проблемы репродукции, 4, 2015. С. 110-113.;
38. Караваев Ю.Е., Аскольская С.И., Коган Е.А., Арсланян К.Н. и др. / Прогностические критерии рецидива лейомиомы матки после реконструктивно-пластических операций // Акуш. и гин. – 2013. - №5. – С. 54-57.;
39. Караваев Ю.Е., Аскольская С.И., Коган Е.А., Бурькина П.Н. и др. / Рецидив лейомиомы тела матки в рубце после миомэктомии // Акушерство и гинекология. – 2012. - №7. – С.98-100.;
40. Каримов А.Х., Ахмедова Г.А. / Роль эходопплерографии в диагностике осложнений миомы матки. // Вестник врача. - Самарканд, 2009. - №3. - С. 126-127.;
41. Каримов А.Х., Юлдашева Д.Ю., Ирназарова Д.Х. / Новые подходы к диагностике миомы матки: Тезисы VIII Съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) с международным участием (г. Москва, 2-5 октября 2019 года). // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – Москва, 2019. - N 2. - С. S37.;
42. Клинышкова Т.В., Фролова Н.Б., Церцанова Е.А. и др. / Оценка результатов комплексного обследования пациенток с аденомиозом. // Российский вестник акушера-гинеколога. - М., 2019. - Том 19 N1. - С. 70-75.;
43. Курашвили Ю.Б., Саламандина Г.Е. / Эффективность применения фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии при миоме матки // Акушерство и гинекология. 2010. - №3. - С. 61-65.;
44. Леваков С.А., Гуриев Т.Д., Антошечкина М.А., Шешукова Н.А. / Возможности гормональной терапии больных с сочетанной патологией матки. // Российский вестник акушера-гинеколога. - М., 2017. - Том 17 N2. - С. 78-82.;

45. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Нечаева О.Е., Ванке Н.С. и соавт. / Опыт консервативного лечения больных с миомой матки // Акушерство и гинекология. – 2014. - №12. – С.83 – 89.;
46. Левина Н.В. / Применение ультразвукового исследования с контрастным усилением для дифференциальной диагностики миомы матки и аденомиоза. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - М., 2018. - N3. - С. S76.;
47. Лобанов К. А. / Информативность ультразвукового исследования в диагностике аденомиоза у пациенток с диффузными изменениями эхоструктуры миометрия: Тезисы V съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России (г. Геленджик, 20-22 октября 2016 г.) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - М., 2016. - N4. - С. 104.;
48. Макаренко Т.А., Цхай В.Б. / Опыт органосохраняющего хирургического лечения больных с тяжелыми формами аденомиоза: научное издание. // Журнал акушерства и женских болезней. - СПб., 2016. - Том 65 N5. - С. 96-99.;
49. Максутова Д.Ж., Самойлова Т.Е., Коков А.С, Сижкин И.И. / Ближайшие и отдаленные результаты эмболизации маточных артерий у больных лейомиомой матки // Рос. вестн. акуш.-гинекол. - 2009. - Т. 9, № 1. - С. 49-52.;
50. Маржевская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И., Берлев И.В., Малек А.В. / Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. - Том 67. - № 3. С. 64-73.;
51. Маринкин И.О. / Особенности экспрессии эндогликозидазы в очагах аденомиоза у пациенток репродуктивного возраста с миомой тела матки: научное издание. // Акушерство и гинекология. - М., 2016. - N11. - С. 79-85.;
52. Муратова Н.Д. – Автореферат. / Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки, характер репродуктивной функции.

методы диагностики и лечения миомы матки у женщин фертильного возраста. – 2016 г.;

53. Нарзуллаева Н.С., Абдурахманов М.М., Магзумова Н.М. / Параметры гуморального звена иммунной системы у пациенток с миомой матки. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2018. - №4. - С. 91-93.;

54. Нажмутдинова Д.К., Сапаров А.Б. / Краткосрочные исходы лапаротомного удаления миомы матки с временной перевязкой маточных сосудов у больных с бесплодием. // Клиническая медицина. 2019. – ISSN 2181-7812. – С. 98-104.;

55. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Степанян Л.В. / Консервативная монотерапия пациенток с миомой матки // Акушерство и гинекология №5/2014. С. 78-83.;

56. Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И., Нагорный С.Н., Нарзуллаева Н.С. / Пролиферация и апоптоз миофибробластов в патогенезе лейомиомы матки. // Журнал теоретической и клинической медицины 2019. - №1. – С.117-119.;

57. Олина А.А., Метелева Т.А. / Опыт длительного применения диеногеста в терапии эндометриоза // Акушерство и гинекология №7/2018. С.97-102.;

58. Оразов М.Р., Радзинский В.Е. / Нейрогенное воспаление в генезе тазовой боли при аденомиозе. // Морфология. - СПб., 2016. - Том 149 №3. - С. 154-155.;

59. Печеникова В.А., Акопян Р.А., Кветной И.М. / К вопросу о патогенетических механизмах развития и прогрессии внутреннего генитального эндометриоза – аденомиоза. // Журнал акушерства и женских болезней. 2015; 64(6): 51-7.;

60. Печеникова В.А. / К вопросу о нозологической значимости и правомочности использования термина «Эндометриоидная болезнь». // Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61(5): 122-31.;

61. Пономаренко И.В., Чурносов М.И. / Современные представления об этиопатогенезе и факторах риска лейомиомы матки // Акушерство и гинекология №8/2018. – С.27-31.;
62. Рахимова З.А. / Применение Визанна в лечении женщин с аденомиозом. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2017. - N4. - С. 56-60.;
63. Рахимова З.А., Шукуров Ф.И. / Реабилитация репродуктивной функции женщин с узловой формой аденомиоза после эндохирургического лечения. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2017. - Том 79-80 N3-4. - С. 124-126.;
64. Рахимова З.А. / Современные аспекты в лечении аденомиоза: Тезисы докладов IX съезда акушеров-гинекологов Узбекистана (28-29 ноября 2017 г., г. Ташкент) // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2017. - Том 79-80 N3-4. - С. 162.;
65. Резник М.В., Тарасенкова В.А., Собакина Д.А., Линде В.А. / Аденомиоз и миома матки с точки зрения коморбидности: обзор литературы. // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – Калининград, 2019. – Том 21 N2. – С.43-47.;
66. Рухляда Н.Н., Гасымова Д.М. / Предоперационная подготовка больных с анемией перед миомэктомией и операцией по поводу аденомиоза. // Акуш. и гин. – 2014. - №9. – С. 85-89.;
67. Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И. / Возможности органосохраняющих операций при аденомиозе в аспекте сохранения репродуктивной функции. // Акушерство и гинекология: научно-практический журнал. - М., 2018. - N 7. - С. 120-124.;
68. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Капушева Л.М. Гистероскопия. М.:Гэотар-Мед, 2001.;
69. Савельева Г.М., Краснова И.А., Брусенко В.Г. и соавт. / Эффективность и профилактика возможных осложнений эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки // Акуш. и гин. – 2014. - №11. – С. 74-79.;

70. Самойлова Т.Е. / Неоперативные методы лечения миомы матки. // Лечащий врач. – Киев, – 2010.- №5. – С.53-60.;
71. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Степанян Л.В. / Консервативная монотерапия пациенток с миомой матки. // Акуш. и гин. – 2014. - №5. – С. 79-83.;
72. Сорокина А.В. автореферат: «Патогенез, прогнозирование и постгеномная диагностика аденомиоза» 2012 год.;
73. Соснова Е.А., Грачев Г.А., Гасымова У.Р. / Отдаленные результаты лечения больных миомой матки репродуктивного возраста с помощью эмболизации маточных артерий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, №5. – С.41-46.;
74. Станоевич И.В., Кудрина Е.А., Жолобова М.Н., Масыкина А.В., Ковалева А.М. / Ожирение и обменные нарушения как фактор риска гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза. // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – М., 2016. – Том 3 N3. С. 149-160.;
75. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. / Рецидив аденомиоза после миомэктомии при больших размерах матки. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - М., 2014. - Том 13 N6. - С. 75-77.;
76. Тетелютина Ф.К., Маркова С.С., Фазлеева Э.Р. / Особенности психоэмоциональной адаптации больных генитальным эндометриозом при использовании диеногеста в комплексном лечении. // Проблемы репродукции, 5, 2015. С. 80-83.;
77. Титова Г.П., Дамиров М.М., Коков Л.С., Олейникова О.Н., Белозеров Г.Е. / Структурные изменения в тканях матки после эмболизации маточных артерий у больных лейомиомой, осложненной маточным кровотечением // Гинекология 2018 / Том 20 / №1. С. 78-82.;
78. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В., Манухин И.Б. / Курсовое лечение миомы матки улипристала ацетатом. // Проблемы репродукции. – 2014. №5. – С. 63-65.;

79. Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. / М. 2013. – 319с.;
80. Тотчиев Г.Ф., Добрецова Т.А., Алеев И.А. / Конец эпохи радикализма: интермиттирующая терапия симптомной миомы матки. // Medical express. - Ташкент, 2018. - N4. - С. 41-44.;
81. Унонян А.Л., Сидирова И.С., Коган Е.А., Белогубова С.Ю. и соав. / Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клинико-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи // Акушерство и гинекология №10/2018. С. 136-140.;
82. Унонян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Демура Т.А. / Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. // Акушерство и гинекология. 2013; 4: 10-3.;
83. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Моисеенко Т.И., Черникова Н.В. / Уровень половых гормонов в тканях аденомиоза и миомы матки при самостоятельном и сочетанном развитии. // Российский онкологический журнал. - М., 2013. - N6. - С. 24-27.;
84. Хилькевич Е.Г., Лисицына О.И. / Современные аспекты лечения эндометриоза. Применение диеногеста // Медицинский совет №13,2017 С.54-56.;
85. Хусанходжаева М.Т. / Протокольное ведение больных с миомой матки у женщин репродуктивного возраста. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2017. - Том 79-80 N3-4. - С. 150-152.;
86. Хусанходжаева М.Т., Каримов З.Д., Абдикулов Б.С. / Современное ведение больных с миомой матки. // Вестник экстренной медицины: Научно-практический журнал / Ассоциация врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана. – Ташкент, 2012. - N4. - С. 37-40.;
87. Цхай В.Б. / Успешное выполнение аденомиометропластики на фоне медикаментозной терапии селективными модуляторами прогестероновых рецепторов у пациентки с пролиферирующей миомой матки и аденомиозом

(описание случая). // Пренатальная диагностика. - М., 2016. - Том 22 N2. - С. 94-98.;

88. Шамугия Н.М. / Контроль кровотечения, уменьшение размеров миоматозных узлов и обратимые изменения эндометрия у больных с симптомной миомой матки при терапии улипристал ацетатом. // Medical express. - Ташкент, 2017. - N4. - С. 43-48.;

89. Шрамко С.В., Гуляева Л.Ф., Баженова Л.Г., Левченко В.Г. / Миома матки и аденомиоз: молекулярная характеристика по экспрессии генов стероидных рецепторов. // Акушерство и гинекология №4,2018. С. 58-63.;

90. Шукина Н.А., Шеина Е.Н., Баринова И.В. / Клинико-лабораторные особенности миомы матки у молодых женщин // Российский вестник акушера-гинеколога 5, 2014, С. 28-31.;

91. Эрметов А.Т., Жалилов А.О. / Результаты эмболизации маточных артерий у больных с миомой матки, осложненных кровотечением // Вестник экстренной медицины. - Ташкент, 2018. - Том 11 N2. - С. 9-11.;

92. Юлдашева Д.Ю., Ирнарарова Д.Х. / Роль доплерографии и дуплексного сканирования в диагностике миомы матки. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент, 2019. - N 2. - С. 9-19.;

93. Ярмолинская М.И. / Склеротическая форма аденомиоза (описание клинического случая) // Журнал акушерства и женских болезней. - СПб, 2018. - Том 67 Вып. 6. - С. 119-124.;

94. Ajaо M.O., Oliveira Brito L.G., Wang K.C. / Persistence of symptoms after total vs supracervical hysterectomy in women with histopathological diagnosis of adenomyosis. // Journal of Minimally invasive Gynecology. 2019 Aug. – Vol.26(2). – P. 891-896.;

95. Abdel-Gadir A., Oyaowe A., Chander B.P. / Luteal phase transvaginal scan examinations have better diagnostic potential for showing focal subendometrial adenomyosis // Gynecol. Surgery. 2011. - Vol.2. - P.26-30.;

96. Aleksandrovykh V., Basta P., Gil K. / Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis. // *Adv Clin Exp Med*. 2019 Jun;28(6):839-846. doi: 10.17219/acem/79176.;
97. An M., Li D., Yuan M., Li Q., Zhang L., Wang G. / Interaction of macrophages and endometrial cells induces epithelial-mesenchymal transition-like processes in adenomyosis. // *Biol Reprod*. 2017 Jan 1;96(1):46-57. doi: 10.1095/biolreprod.116.144071.;
98. Artymuk N., Zotova O., Gulyaeva L. / Adenomyosis: genetics of estrogen metabolism. // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019 Mar 15;37(2). pii:/j/hmbci.2019.37.issue-2/hmbci-2018-0069/hmbci-2018-0069.xml. doi:10.1515/hmbci-2018-0069.;
99. Barlow D.H., Oliver J. / Pre-operative treatment with Esmiya improve hematological conditions in severe anemia patients with uterine fibroids. // Abstract and plenary lecture presented at the 15th World Congress of gynecological endocrinology. Florence (Italy) on 7-10 March 2012.;
100. Becker C.M., et al. / World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: I. Surgical phenotype data collection in endometriosis research. // *Fertil Steril*. 2014;102:5:1213-1222.;
101. Benogiano G., Brosens I., Habiba M. / Adenomyosis: a life-cycle approach. // *Reprod. Biomed. Online*. 2015; 30: 220-32.;
102. Bianco B., Andre G.M., Vilarino F.L., Peluso C., Mafra F.A., Christofolini D.M. et al. / The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis. // *Hum Immunol*. 2012;73(3):306-315.;
103. Biglia N., Carinelli S., Maiorana A. / Ulipristal acetate: a novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids. // *Drug Design Development and Therapy*. – 2014. - №8. – P. 285-292.;
104. Biryukova, EI, Rukhlyada, NN, Yu, KK. / Adenomyosis: a surgical approach and reproductive outcomes. // *Obstetric Gynecol* 2019; 5: 30–34.;

105. Bourdel N., Bonnefoy C., Jardon K., Da Ines D. et al. / Hysteroscopic myomectomy: recurrence and satisfaction survey at short- and long-term. // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. – 2011. – V.40, №2. – P. 116-122.;
106. Brosens I., Benagiano G. / Endometriosis, a modern syndrome. // *Indian J. Med. Res.* 2011. - Vol.133, №6. - P. 581-593.;
107. Budinetz T., Sanfilippo J.S. / Treatment of endometriosis: a hormonal approach // *Minerva Ginecol.* 2010;62(4):373-380.;
108. But I., Pakiz M., Rakic S. / Overactive bladder symptoms and uterine adenomyosis is there any connection? // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2011. - Vol.156, №1. - P. 109-112.;
109. Caglayan A., Katlan D.C., Tuncer Z.S., Yuce K., Sayal H.B. et al. / Assessment of oxidant-antioxidant status alterations with tumor biomarkers and reproductive system hormones in uterine myomas. // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2018. – Vol.229. – P. 1-7.;
110. Carbonell J.L., Riveron A.M., Sala E.S., Gonzalez L.V. et al. / Mifepristone 2,5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. // *Int J Womens Health*. – 2012. - №4. – P.75-84.;
111. Cardozo E.R., Clare A.D., Banks N.K., Henne M.B. / Treestimated annual cost of uterine leiomyoma in the United States. // *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 3: 211-219.;
112. Carrarelli P., Yen C.F., Funghi L., Arcuri F., Tosti C., Bifulco G., Luddi A., Lee C.L., Petraglia F. / Expression of Inflammatory and Neurogenic Mediators in Adenomyosis. // *Reprod Sci.* 2017 Mar;24(3):369-375. doi: 10.1177/1933719116657192. Epub 2016 Jul 20.;
113. Choi J., Jo M., Lee E., et al. / Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. // *Fertil Steril* 2015; 104(3): 655–664.;

114. Cutini P.H., Massheimer V.L. / Role of progesterone on the regulation of vascular muscle cells proliferation, migration and apoptosis. // *Steroids*. 2010; 75 (4-5); 355-361.;
115. Dior U.P., Nisbet D., Fung J.N., Foster G., Healey M. / The association of sonographic evidence of adenomyosis with severe endometriosis and gene expression in eutopic endometrium. // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2019 Jul-Aug. – Vol.26(5). – P. 941-948.;
116. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. / Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery (PEARL I). // *N Engl J Med* 2012; 366: 5:409-420. [http: www.nejm.org](http://www.nejm.org).;
117. Donnez J., Vazques F., Tomaszewski J., Nouri K. et al. / Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. // *Fertil Steril* 2014; Vol.101. - №6. – P.1565-1573.;
118. Efthimiadis C., Petousis S., Grigoriou M., Ioannidis A., Tzouveleki I., Margioulas-Siarkou C., Kalogiannidis I. / Successful multiple-step management of intravenous leiomyomatosis diagnosed after episode of acute abdominal pain: Case report and review of literature. // *Int J Surg Case Rep*. 2015;14:176-8. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.08.003. Epub 2015 Aug 6.;
119. Esteve J.L., Acosta R., Pérez Y., Campos R, et al. / Treatment of uterine myoma with 5 or 10mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind randomised clinical trial. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – Vol. 161, № 2. – P. 202-208.;
120. Exacoustos C., Brienza L., Di Giovanni A., Szabolcs B., Romanini M.E., Zupi E., Arduini D. / Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Apr;37(4):471-9. doi: 10.1002/uog.8900.;
121. Facchin F., Barbara G., Saita E., et al. / Personality in women with endometriosis: temperament and character dimensions and pelvic pain. // *Hum Reprod* 2016; 31(7): 1515–1521.;

122. Gordts S., Grimbizis G., Campo R. / Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. // *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):380-388.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006.;
123. Gracia M., Alcala M., Ferreri J., Rius M., Ros C. et al. / Ulipristal acetate improves clinical symptoms in women with adenomyosis and uterine fibroids. // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2018 Nov-Dec. – Vol 25(7). – P. 1274-1280. doi.org/10.1016/j.jmig.2018.04.002.;
124. Gracia M., Nonell R., Ros C., Rius M., Quintas L. / Sonographic and hysteroscopic endometrial examination in women treated with ulipristal acetate: Exploratory findings at a tertiary referral center. // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2019. – Vol.232. – P. 40-45. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.009;
125. Grigoriadis C., Papaconstantinou E. / Clinicopathological changes of uterine leiomyomas after GnRH agonist therapy. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2012; 39(2): 191-194.;
126. Guo Y., Duan H., Cheng J., Zhang Y. / Gonadotrophin-releasing hormone agonist combined with high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: a clinical study. // *BJOG*. 2017 Aug;124 Suppl 3:7-11. doi: 10.1111/1471-0528.14736.;
127. Hanafi M. / Ultrasound diagnosis of adenomyosis, leiomyoma, or combined with histopathological correlation. // *J Hum Reprod Sci*. 2013 Jul;6(3):189-93. doi: 10.4103/0974-1208.121421.;
128. Hricak H., Alpers G., Alio L., Arena S., Barbasetti di Prun A., Bergamini V. et al. / Adenomyosis: what the patient needs. // *J. Minim. Invasive Gynecol*. 2016; 29(4): 476-88.;
129. Huang T.S., Chen Y.J., Chou T.Y., Chen C.Y., Li H.Y., et al. / Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells. // *J Cell Mol Med*. 2014 Jul;18(7):1358-71. doi: 10.1111/jcmm.12300. Epub 2014 Apr 24.;

130. Jia S.Z., Yang Y., Lang J., Sun P. / Plasma miR-17-5p, miR-20a and miR-22 are down-regulated in women with endometriosis. // *Hum.Reprod.* 2013; 28:2:322-330. <https://doi.org/10.1093/humrep/des413>.;
131. Jiang C., Liu C., Guo J., Chen L., Luo N., Qu X., Yang W., Ren Q., Cheng Z. / The Expression of Toll-like receptors in eutopic and ectopic endometrium and its implication in the inflammatory pathogenesis of adenomyosis. // *Sci Rep.* 2017 Aug 4;7(1):7365. doi: 10.1038/s41598-017-07859-5.;
132. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Fujishita A. et al. / Adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. // *Hum Reprod.* March 25. – 2010. - №3. – P.642-53.;
133. Khan K.N., Fujishita A., Koshiha A., Kuroboshi H. et al. / Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis. // *Reproductive BioMedicine Online.* 2019 Aug. – 39(2). – P.343-353.
134. Khan K.N., Kitajima M., Hiraki K., Fujishita A., Nakashima M., Ishimaru T., Masuzaki H. / Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. // *Hum Reprod.* 2010 Nov;25(11):2878-90. doi: 10.1093/humrep/deq240. Epub 2010 Sep 9.;
135. Khan K.N., Fujishita A., Koshiha A., Mori T., Kuroboshi H. et al. / Biological differences between focal and diffuse adenomyosis and response to hormonal treatment. // *Reproductive BioMedicine Online.* 2019 Apr. – 38(4). – P.634-646.
136. Khan Z., Stewart E.A. / Benign uterine diseases. // *Yen & Jaffe's Reproductive.* 7th Ed. *Endocrinology* 2014; 586-603.;
137. Kim J.J., Sefton E.C. / The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012; 358(2): 223-31. doi: 10.1016/j. mce. 2011.05.044.;
138. Kim S.Y., Koo B.N., Shin C.S., Ban M., Han K., Kim M.D. / The effects of single-dose dexamethasone on inflammatory response and pain after uterine artery embolisation for symptomatic fibroids or adenomyosis: a randomized controlled

study. // BJOG. 2016 Mar;123(4):580-7. doi: 10.1111/1471-0528.13785. Epub 2015 Dec 15.;

139. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L., Wettiez A., Gomel V. / Pathogenetic of endometriosis: genetic/epigenetic theory. // Fertility and Sterility 2019 Feb. – Vol 111(2). – P. 327-340.;

140. Kyama C.M., Mihalyi A., Simsa P. et al. / Role of cytokines in the endometrial-peritoneal cross-talk and development of endometriosis. // Front Biosci 2009; 1: 444–454.;

141. Lai T.H., Wu P.H., Wu W.B. / Involvement of NADPH oxidase and NF- κ B activation in CXCL1 induction by vascular endothelial growth factor in human endometrial epithelial cells of patients with adenomyosis. // J Reprod Immunol. 2016 Nov;118:61-69. doi: 10.1016/j.jri.2016.08.011. Epub 2016 Sep 3.;

142. Lai T.H., Chang F.W., Lin J.J., Ling Q.D. / Endometrial L-selectin ligand is downregulated in the mid-secretory phase during the menstrual cycle in women with adenomyosis. // Taiwan J Obstet Gynecol. 2018 Aug;57(4):507-516. doi: 10.1016/j.tjog.2018.06.005.;

143. Larsen S.B., Lundorf E., Forman A., Dueholm M. / Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2011. - Vol. 157, №2. - P. 206-211.;

144. Li Y., Zou S., Xia X., Zhang S. / Human Adenomyosis Endometrium Stromal Cells Secreting More Nerve Growth Factor: Impact and Effect. // Reprod Sci. 2015 Sep;22(9):1073-82. doi: 10.1177/1933719114561559. Epub 2014 Dec 17.;

145. Liu L., Chen L., Jiang C., Guo J., Xie Y., et al. / Berberine inhibits the LPS-induced proliferation and inflammatory response of stromal cells of adenomyosis tissues mediated by the LPS/TLR4 signaling pathway. // Exp Ther Med. 2017 Dec;14(6):6125-6130. doi: 10.3892/etm.2017.5316. Epub 2017 Oct 16.;

146. Liu L., Luo N., Guo J., Xie Y., Chen L., Cheng Z. / Berberine inhibits growth and inflammatory invasive phenotypes of ectopic stromal cells: Imply the

- possible treatment of adenomyosis. // *J Pharmacol Sci.* 2018 May;137(1):5-11. doi: 10.1016/j.jphs.2017.12.001. Epub 2017 Dec 8.;
147. Liu X., Nie J., Guo S.W. / Elevated immunoreactivity to tissue factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. // *Hum Reprod.* 2011 Feb;26(2):337-45. doi: 10.1093/humrep/deq311. Epub 2010 Nov 28.;
148. Luciano D.E., Exacoustos C., Albrecht L., LaMonica R., Proffer A., Zupi E., Luciano A.A. / Three-dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus. // *J Minim Invasive Gynecol.* 2013 Nov-Dec;20(6):803-10. doi:10.1016/j.jmig.2013.05.002.;
149. Maiorana, A, Incandela, D, Parazzini, F, et al. / Efficacy of dienogest in improving pain in women with endometriosis: a 12-month single-center experience. // *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296: 429–433.;
150. Manta L., Suciu N., Toader O., Purcărea R.M., Constantin A., Popa F. / The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. // *J Med Life.* 2016 Jan-Mar;9(1):39-45.;
151. Mao T., Zong L.L., Wang Y.F., Zhao X., Fu Y.G., Zeng J., Rao X.Q. / Association of the IL-6 gene 634C/G polymorphism with susceptibility to endometriosis. // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2011 Oct;28(5):555-8. doi:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2011.05.019.;
152. Marki G., Bokor A., Rigo J., et al. / Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis. // *Hum Reprod* 2017; 32(7): 1432–1438.;
153. Maruo T., Ohara N., Yoshida S., Nakabayashi K. et al. / Lessons learned from the preclinical drug discovery of asoprisnil and ulipristal for non-surgical treatment of uterine leiomyomas. // *Expert Opin Drug Discov.* 2011 Sep;6(9):897-911.;
154. McWilliams M.M., Chennathukuthi V.M. / Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin. Reprod.* // *Med.* 2017; 35(2): 181-9.;

155. Mellado B.H., Falcone A.C., Poli-Neto O.B., et al. / Social isolation in women with endometriosis and chronic pelvic pain. // *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 133(2): 199–201.;
156. Menakaya, UA, Rombauts, L, Johnson, NP. / Diagnostic laparoscopy in pre-surgical planning for higher stage endometriosis: is it still relevant. // *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016; 56(5): 518–522.;
157. Mu Y., He J., Yan R., Hu X., Liu H., Hao Z. / IGF-1 and VEGF can be used as prognostic indicators for patients with uterine fibroids treated with uterine artery embolization. // *Exp Ther Med.* 2016 Feb;11(2):645-649. Epub 2015 Dec 8.;
158. Mu Y., Hu X., He J., Liu H., Zhang L., Liu H., Hao Z. / Serum levels of vascular endothelial growth factor and cancer antigen 125 are related to the prognosis of adenomyosis patients after interventional therapy. // *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jun 15;8(6):9549-54. eCollection 2015.;
159. Nirgianakis, K, Grandi, G, McKinnon, B, et al. / Dienogest mediates midkine suppression in endometriosis. // *Hum Reprod* 2016; 31(9): 1981–1986.;
160. Olovsson M. / Immunological aspects of endometriosis: an update. // *Am J Reprod Immunol.* 2011 Jul;66 Suppl 1:101-4. doi:10.1111/j.1600-0897.2011.01045.x.;
161. Orazov M.R., Nosenko E.N., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Lebedeva M.G., Sounov M.A. / Proangiogenic features in chronic pelvic pain caused by adenomyosis. // *Gynecol Endocrinol.* 2016 Oct;32(sup2):7-10.;
162. Özçelik K, Çapar M, Gazi Uçar M, Çakır T, Özçelik F, Tuyan İlhan T. / Are cytokine levels in serum, endometrial tissue, and peritoneal fluid a promising predictor to diagnosis of endometriosis-adenomyosis? // *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2016;43(4):569-572.;
163. Parsanezhad M.E., Azmoon M., Alborzi S. / A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropine-releasing hormone agonist (toreline) on uterine leiomyoma volume and hormonal status // *Fertil Steril* 2010; 93: 1: 192-198.;

164. Pelage L., Fenomanana S., Brun J.L., Levailant J.M., Fernandez H. / Treatment of adenomyosis (excluding pregnancy project). // *Gynecol Obstet Fertil.* 2015 May;43(5):404-11. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.03.016. Epub 2015 Apr 17.;
165. Philip C., Le Mitouard M., Maillet L., Huissoud C., Corted M. / Evaluation of Nova Sure global endometrial ablation in symptomatic adenomyosis: a longitudinal study with a 36 month follow up. // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* – 2018. – Vol.227. – P. 46-51. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.001;
166. Portelli M., Pollacco J., Sacco K., Schembri-Wismayer P., Calleja-Agius J. / Endometrial seedlings. A survival instinct? Immunomodulation and its role in the pathophysiology of endometriosis. // *Minerva Ginecol.* 2011 Dec;63(6):563-70.;
167. Preutthipan S., Herabutya Y. / Hysteroscopic rollerball endometrial ablation as an alternative treatment for adenomyosis with menorrhagia and/or dysmenorrhea. // *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Oct;36(5):1031-6. doi:10.1111/j.1447-0756.2010.01251.x. Epub 2010 Sep 16.;
168. Qin X., Zhang H., Wang F., Xue J., Wen Z. / Expression and possible role of interleukin-10 receptors in patients with adenomyosis. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Apr;161(2):194-8. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.12.011. Epub 2012 Jan 9.;
169. Rabe T., Ahrendt H.J., Albring C., Bitzer J. et al. / Ulipristal Acetate for Symptomatic Uterine Fibroids and Myoma-Related Hypermenorrhea // Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVF). *J Reprod Med Endocrinol* 2013; 10: Sonderheft 1: 82-101.;
170. Radosa M.P., Owsianowski Z., Mothes A., Weisheit A. et al. / Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 180: 35-39.;
171. Rasmussen C.K., Hansen E.S., Dueholm M. / Two- and three-dimensional ultrasonographic features related to histopathology of the uterine endometrial-

- myometrial junctional zone. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Feb;98(2):205-214. doi: 10.1111/aogs.13484. Epub 2018 Nov 25.;
172. Rolli R., Favilli A., Acanfora M.M., Scuderi G. et al. / Vaginal myomectomy is a safe and feasible procedure: A retrospective study of 46 cases. // *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;8:48-51.;
173. Romanek K., Bartuzi A., Bogusiewicz M. / Risk factors for adenomyosis in patients with symptomatic uterine leiomyomas // *Ginekol. Pol.* 2010. - Vol.81, №9. - P. 678-680.;
174. Rukhlyada, NN, Yu, KK, Biryukova, EI. / Organ-sparing surgery for adenomyosis. // *Obstetric Gynecol* 2019; 5: 86–89.;
175. Rukhlyada, NN, Yu, KK, Biryukova, EI. / Possibilities of organ-preserving surgery for adenomyosis in the aspect of maintaining reproductive function. // *Obstetric Gynecol* 2018; 7: 120–124.;
176. Sa R.N., Song J.H., / Relationship between ultrastructural features with the expression of connexin 43 in the uterine junction zone and pathogenesis of adenomyosis. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2010 Oct;45(10):762-6.;
177. Sentruk L.M., Imamoglu M. / Adenomyosis: what is new? // *Womens Health.* 2016; 11(5): 717-24.;
178. Shklyar A.A., Adamyan L.V., Kogan E.A., Gavrilova T.Y., Kozachenko I.F. / Receptivity of endometrioid heterotopias with nodular and diffuse forms of adenomyosis. // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015; 22(6, S, Suppl.): S171. doi: 10.1016/j.jmng. 2015.08.636.;
179. Soeda S., Hirajawa T., Takata M., Kamo N., Sekino H., Nomura S. et al. / Unique learning system for uterine artery embolization for symptomatic myoma and adenomyosis for obstetrician and gynecologists in cooperation with interventional radiologists: evaluation of UAE from the point of view of gynecologists who perform UAE. // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2018. – Vol. 25(1). – P. 84-92. doi.org/10.1016/j.jmig.2017.08.008.;

180. Son J., Lee D.W., Seong E.Y. et al. / Acute kidney injury due to menstruation-related disseminated intravascular coagulation in an adenomyosis patient: a case report // *J. Korean. Med. Sci.* 2010. -Vol.25, №9. -P. 1372-1374.;
181. Stewart E.A., Gostout B., Rabinovici J., Kim H.S. et al. / Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. // *Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol. 110(2 Pt 1). – P.279-287.;
182. Stewart E.A. / Summary of product characteristics. Esmya 5mg tablets. // www.medicines.org.uk. *N Engl J Med* 2012; 366: 5: 471-473.;
183. Strowitzki, T, Marr, J, Gerlinger, C, et al. / Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. // *Hum Reprod* 2010; 25: 633–641.;
184. Takeuchi A., Koga K., Miyashita M., Makabe T., Sue F., Harada M., Hirata T., Hirota Y., Fujii T., Osuga Y. / Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Dec;207:157-161. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.10.053. Epub 2016 Nov 8.;
185. Tamhane N., McDowell M., Oliva M., Tanner J.P., Hochberg L. et al. / Association between preoperative adenomyosis detection rate during pelvic ultrasonography and the specialty of the reading physician. // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2019 Feb. – Available online 8. – In Press Corrected Proof. doi.org/10.1016/j.jmig.2019.04.015.;
186. Tao Y., Zhang Q., Huang W., et al. / The peritoneal leptin, MCP-1 and TNF-alpha in the pathogenesis of endometriosis-associated infertility. // *Am J Reprod Immunol* 2011; 65(4): 403–406.;
187. Tashima L., Hori K., Ono H., Nagano T., Nakatsuka S.I., Ito K. / Endometrioid adenocarcinoma originating simultaneously from endometrium, sites of adenomyosis and ovarian endometriosis: A case report and review of our cancer database. // *Int J Surg Case Rep.* 2017;41:226-229. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.10.034. Epub 2017 Nov 5.;

188. Tetikkurt S., Çelik E., Taş H., Cay T., Işık S., Usta A.T. / Coexistence of adenomyosis, adenocarcinoma, endometrial and myometrial lesions in resected uterine specimens. // *Mol Clin Oncol.* 2018 Aug;9(2):231-237. doi: 10.3892/mco.2018.1660. Epub 2018 Jun 18.;
189. Uimari O. / Do symptomatic endometriosis and uterine fibroids appear together? // *J Hum Reprod Sci.* 2011 Jan;4(1):34-8. doi: 10.4103/0974-1208.82358.;
190. Valzacchi G.M., Rosas P., Uzal M., Gil S.J., Viglierchio V.T. / Incidence leiomyosarcoma at surgery for presumed uterine myomas in different age groups. // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* Available online - 2019 Jun 29. – In press, Corrected Proof. - doi.org/10.1016/j.jmig.2019.06.013.;
191. Vandermeulen L., Cornelis A., Kjaergaard Rasmussen C., Timmerman D., Van den Bosch T. / Guiding histological assessment of uterine lesions using 3D in vitro ultrasonography and stereotaxis. // *Facts Views Vis Obgyn.* 2017 Jun;9(2):77-84.;
192. Vlahos N.F., Theodoridis T.D., Partsinevelos G.A. / Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. // *Biomed Res Int.* 2017;2017:5926470. doi: 10.1155/2017/5926470. Epub 2017 Nov 6.;
193. Wang W.T., Zhao Y.N., Han B.W., Hong S.J., Chen Y.Q., Wang X. / Circulating microRNAs identified in a genomewide serum microRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis. Study on polymorphism of human leukocyte antigen I in patient with endometriosis. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:1:281-289. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2415>.;
194. Wolańska M., Taudul E., Bańkowska-Guszczyn E., Kinalski M. / Tumor necrosis factor in uterine leiomyomas at various stages of tumor growth. // *Ginekol Pol.* 2010 Jun;81(6):431-4.;
195. Xie M., Yu H., Zang X., Wang W., Ren Y. / Elasticity of adenomyosis is increased after GnRHa therapy and is associated with spontaneous pregnancy in infertile patients. // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* –

2019 May 5. – Available online. – In Press. Corrected Proof.
doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.05.003.;

196. Yang Q., Zhang L.H., Su J., Liu J. / The utility of diffusion-weighted MR imaging in differentiation of uterine adenomyosis and leiomyoma. // *Eur J Radiol.* 2011 Aug;79(2):e47-51. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.03.026. Epub 2011 Apr 1.;

197. Yoon J.K., Han K., Kim M.D., Kim G.M., Kwon J.H. / Five-year clinical outcomes of uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas: an analysis of risk factors for reintervention. // *European Journal of Radiology.* – 2018. – Vol. 119. – P. 83-87. doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.10.017.;

198. Zhihong N., Yun F., Pinggui Z., Sulian Z., Zhang A. / Cytokine Profiling in the Eutopic Endometrium of Adenomyosis During the Implantation Window After Ovarian Stimulation. // *Reprod Sci.* 2016 Jan;23(1):124-33. doi: 10.1177/1933719115597761.;