МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В. И. КУЛАКОВА»

На правах рукописи

ГОРПЕНКО
Антон Александрович

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНЫХ ФОРМ АДЕНОМИОЗА

3.1.4. – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
Буралкина Н.А.
кандидат медицинских наук
Быченко В. Г.

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. Актуальные проблемы диагностики и лечения аденомиоза (обзор литературы)……10

1.1 Определение аденомиоза. Распространенность среди женщин репродуктивного возраста……10

1.2 Теории развития аденомиоза 11

1.3 Клиническая картина аденомиоза 15

1.4 Классификация аденомиоза 16

1.5 Аденомиоз и сочетанная гинекологическая патология..... 18

1.6 Диагностика аденомиоза 19

1.7 Лечение аденомиоза..... 23

Медикаментозное лечение..... 23

Оперативное лечение аденомиоза..... 25

Радикальные операции при аденомиозе..... 25

Неинцизионные методы лечения аденомиоза 25

Органосохраняющие операции при аденомиозе 26

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования……34

2.1 Материал исследования..... 34

2.2 Дизайн исследования..... 35

2.3 Методы исследования..... 40

2.4 Методы оперативного лечения аденомиоза 43

2.5 Статистическая обработка данных..... 46

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований……....47

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток контрольной группы47

3.2 Клиническая характеристика пациенток группы сравнения 49

3.3 Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика пациенток 52

3.4 Результаты оперативного лечения больных аденомиозом 66

3.5 Сравнительный анализ эффективности авторской методики операции в улучшении симптомов аденомиоза 77

3.6 Качество жизни пациенток с узловым аденомиозом и диффузным аденомиозом III–IV стадии. Сравнительный анализ эффективности различных методик оперативного лечения аденомиоза для улучшения качества жизни больных 83

3.7 Эффективность лапароскопической аденомиоэктомии по авторской методике на основании данных магнитно-резонансной томографии..... 89

3.8 Оценка маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (ZEB1 и E-кадгерина) в эндометрии пациенток без эндометриоза и пациенток с разными формами аденомиоза 92

ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов……..97

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……116

ВЫВОДЫ ……117

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ……..118

Приложение 1. Патент на изобретение N2692732 «Способ метропластики у женщин с диффузно-узловой формой аденомиоза»……...119

Приложение 2. Алгоритм ведения пациенток с аденомиозом…… 120

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……121

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Диффузный аденомиоз (ДАМ) – одна из форм аденомиоза (АМ), при которой эндометриоидные клетки равномерно распространяются среди мышечных волокон матки. При узловом аденомиозе эндометриоидная ткань образует плотные узлы. Нередко происходит сочетание этих двух форм аденомиоза. Диффузный аденомиоз III–IV стадии характеризуется распространением эктопического эндометрия до серозной оболочки и может прорастать в предлежащие ткани и органы [2]. Частота диффузных форм в структуре аденомиоза достигает от 20 до 80% [12, 30, 45]. При этом любые эпидемиологические данные о распространенности аденомиоза являются весьма ориентировочными, и точная частота аденомиоза остается неизвестной [21].

Как правило, симптомами аденомиоза являются: хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, менометроррагии, анемия значительно ухудшающие качество жизни таких больных, что обуславливает высокую социальную значимость заболевания [149].

В связи с отсутствием полного понимания механизмов патогенеза, фокусная терапия аденомиоза не разработана, а имеющаяся патогенетическая терапия недостаточно эффективна, особенно при тяжелом течении заболевания. В последнее время особую роль в развитии аденомиоза отводят концепции эпителиально-мезенхимального перехода, в связи с чем становится актуальным изучение экспрессии белков ZEB1 и Е-кадгерина, которые обозначили свою роль при глубоком эндометриозе [98].

В связи с вышеизложенным, хирургическое вмешательство остается единственно эффективным вариантом лечения ДАМ.

Действенной операцией является гистерэктомия, однако, она не может быть выполнена у пациенток, желающих реализовать репродуктивную функцию или настойчиво желающих сохранить матку [90]. Как следствие неудовлетворительных результатов лечения в настоящее время продолжается поиск оптимальных методик диагностики и оперативных вмешательств при тяжелых формах аденомиоза.

В настоящее время показала свою наибольшую эффективность лапаратомная аденомиоэктомия с последующей метропластикой с использованием трёх лоскутов, разработанная Хисяо Осада (Япония, 1998г.). Основным принципом данной операции является не только максимально полное иссечение аденомиозно-измененного миометрия, но и реконструкция дефекта маточной стенки для формирования состоятельного рубца [119].

Однако приоритетность лапароскопии в гинекологии (Л.В.Адамян, 2015 г.) [1], побудила нас на разработку собственной оптимизированной методики оперативного лечения тяжелых форм аденомиоза с использованием лапароскопического доступа.

Степень разработанности темы исследования

В современной гинекологии оперативное лечение аденомиоза остается одной из наиболее сложных и обсуждаемых задач [4]. Недостаточная эффективность медикаментозной терапии, рецидивы при стандартном оперативном лечении, неприемлемость в ряде случаев радикальной операции – всё это свидетельствует о целесообразности персонифицированного подхода к лечению аденомиоза, необходимости поиска новых методов оперативного лечения этого заболевания и внедрения их в клиническую практику.

Известно, что аденомиоз, в зависимости от своей морфологической формы и стадии процесса, проявляется различной степенью тяжести [17]. Выраженность клинических симптомов, влияние аденомиоза на качество жизни также зависит от тяжести этого процесса [18], в связи с чем целесообразно изучать не только качество жизни пациенток с различными формами АМ, но и показать, в каких сферах качества жизни пациенток происходит ухудшение в зависимости от формы патологии и показать, как влияет та или иная форма АМ на выраженность симптомов и эффективность различных методик операций в устранении этих симптомов и улучшении КЖ, а также изучить состояние зоны послеоперационных изменений при органосохраняющих операциях (на основании МРТ органов малого таза).

Цель исследования

Повысить эффективность органосохраняющего оперативного лечения пациенток с диффузными формами аденомиоза путём разработки и внедрения новой хирургической методики.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинико-анамнестические особенности пациенток с АМ, находившихся на лечении в отделении общей хирургии за исследуемый период и выявить факторы риска формирования ДАМ III–IV стадии.
2. Предложить и описать авторскую методику лапароскопической аденомиоэктомии с последующей метропластикой для лечения пациенток с ДАМ и оценить её эффективность на основе данных МРТ с контрастированием.
3. Провести сравнительную оценку выраженности болевого синдрома, тяжести менструальной кровопотери, качества жизни пациенток с УАМ и пациенток с ДАМ III–IV стадии.
4. Сравнить результаты оперативного лечения пациенток после операции по авторской методике с другими хирургическими методиками.
5. Оценить экспрессию ZEB1 и Е-кадгерина в эндометрии пациенток без АМ и пациенток с АМ при разных формах заболевания.
6. Оптимизировать алгоритм ведения пациенток с АМ с учетом полученных данных.

Научная новизна

Установлено, что пациентки с ДАМ III–IV стадии характеризуются значимым ухудшением качества жизни, выраженным болевым синдромом и тяжестью менструальных кровотечений по сравнению с женщинами с УАМ. С помощью высокоинформативных методов исследования (МРТ с контрастированием) определены 4 варианта формирования рубца и организации зоны послеоперационных изменений у пациенток с ДАМ III–IV стадии, перенесших лапароскопическую аденомиоэктомию с последующей метропластикой.

Практическая новизна

Впервые представлено новое органосохраняющее оперативное лечение АМ по авторской методике путем лапароскопической аденомиоэктомии с последующей метропластикой двумя лоскутами «внахлест».

Доказана клиническая эффективность представленной операции по авторской методике (значимо улучшается качество жизни, снижаются болевой синдром и менструальная кровопотеря).

Определена эффективность методики на основании МРТ органов малого таза с фокусированием на зону оперативного вмешательства с учетом кровотока и зрелости рубца.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения пациенток с АМ с учетом выраженности клинических проявлений, репродуктивных планов и технических возможностей выполнения предложенных операций.

Теоретическая и практическая значимость

На основании полученных данных, разработанная на основе доказавшей свою эффективность методике Осада, лапароскопическая аденомиоэктомия с последующей метропластикой по методике двух лоскутов «внахлест» рекомендована для лечения пациенток с диффузными формами аденомиоза III–IV стадии, имеющих репродуктивные планы и/или желание сохранить матку. С учетом достаточной эффективности в устранении симптомов аденомиоза и значимом улучшении качества жизни, эта операция может рассматриваться как альтернатива гистерэктомии для лечения остальных пациенток с аденомиозом с выраженными клиническими проявлениями, резистентными к медикаментозной терапии, кроме того, данная методика отличается малой инвазивностью, что обуславливает сокращение сроков госпитализации и реабилитации. Определение роли молекулярно-диагностических маркёров аденомиоза (ZEB-1 и E-cadherin) требует дальнейшего изучения в силу того, что в данном исследовании не было выявлено достоверно значимых критериев изменений уровней ZEB-1 и E-cadherin для диагностики АМ.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала анализ факторов риска, клинических проявлений аденомиоза, качества жизни пациенток в зависимости от формы аденомиоза. При выполнении работы соблюдены принципы доказательной медицины (отбор пациенток, статистическая обработка данных). Для выполнения работы использовались клинические, инструментальные, лабораторные, вербально-коммуникативные методы исследований.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска формирования диффузной формы аденомиоза являются: высокая частота сопутствующей соматической патологии, позднее начало половой жизни, наличие в анамнезе двух и более внутриматочных манипуляций, высокая частота прерываний беременности на ранних сроках. Клиническими проявлениями диффузной формы аденомиоза являются: обильные менструации и межменструальные кровянистые выделения, анемический синдром, гастроинтестинальные симптомы, более выраженный болевой синдром, длительный период течения заболевания. Пациентки с диффузным аденомиозом III–IV стадии характеризуются значительным ухудшением качества жизни по сравнению с женщинами с УАМ.

2. Аденомиоэктомия по авторской методике и операция по методике Осада значительно улучшают КЖ больных, снижают выраженность болевого синдрома и менструальной кровопотери. Органосохраняющее оперативное лечение может являться методом выбора у пациенток с ДАМ тяжелой степени и нереализованной репродуктивной функцией.

3. Представленная в работе авторская методика лечения АМ является минимально инвазивной, что способствует ранней активизации больных, сокращению сроков стационарного лечения и низкой частоте осложнений. У большинства пациенток с ДАМ III–IV стадии, прооперированных по авторской методике, формируется зрелый рубец без дефектов перфузии в зоне операции по данным МРТ с контрастированием.

Личный вклад автора

В процессе выполнения данной работы автор принимал непосредственное участие в отборе пациенток, оказывал помощь в обследовании, ассистировал во время операций, самостоятельно выполнял некоторые этапы операций, участвовал в разработке представленной методики, участвовал в послеоперационном ведении пациенток, производил анализ историй болезней, анкетирование пациенток, статистический сбор, анализ и интерпретацию полученной информации, участвовал в подготовке публикаций результатов, полученных в ходе работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3,4,5 паспорта специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута с помощью математической обработки полученных данных с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий между статистическими величинами считалась значимой при $p < 0,05$.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты исследования представлены на XXXII международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, июнь 2019), XI региональном научно- образовательном форуме и пленуме правления Российского общества акушеров и гинекологов «Мать и дитя», (Сочи, 2019), XX Всероссийском научно – образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2019), XV регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя» и пленума правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2022).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертационной работы опубликовано 3 печатных работы в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 138 страницах компьютерного текста. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, общей характеристики групп и методов исследования, глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. Работа содержит 26 таблиц, иллюстрирована 30 рисунками. Библиографический указатель включает 161 источник литературы, в том числе 43 отечественных и 118 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. Актуальные проблемы диагностики и лечения аденомиоза (обзор литературы)

1.1 Определение аденомиоза. Распространенность среди женщин репродуктивного возраста

В наши дни аденомиоз (внутренний эндометриоз) рассматривается как заболевание, представляющее собой одну из форм эндометриоза, для которой характерен прогрессивный инвазивный рост ткани эндометрия (желез и эндометриальной стромы) в толщу миометрия тела и перешейка матки, сопровождающийся гладкомышечной гиперплазией и гипертрофией [14].

Исторически сложилось так, что диагноз аденомиоз долгое время был только гистологическим, выявлялся при гистерэктомиях и не воспринимался гинекологами как тяжелое заболевание и только с внедрением ультразвукового метода исследования, МРТ, гистероскопии и лапароскопии, аденомиоз стали

рассматривать как заболевание, серьезно влияющее на фертильность и качество жизни женщин [149].

В популяции частота аденомиоза варьирует от 10 до 61% [9]. По некоторым данным, аденомиоз зарегистрирован у 40% больных эндометриозом [102], по данным академика РАН Л.В.Адамян, частота аденомиоза в структуре генитального эндометриоза достигает 70–90% [1]. По данным Bazot M. и соавторов, опубликованным в журнале Human Reproduction в 2006 году, аденомиоз встречается в 34,6% случаев глубокого инфильтративного эндометриоза [52].

В последние годы отмечается тенденция к увеличению аденомиоза у молодых женщин, как правило не реализовавших репродуктивную функцию [66]. Особенно подчёркивается социальная значимость аденомиоза у молодых женщин, не только как заболевания, приводящего к бесплодию, но и снижающего работоспособность и качество жизни таких больных [6].

1.2 Теории развития аденомиоза

Несмотря на то, что уже более 150 лет аденомиоз изучается учёными всего мира, единое мнение о причинах и механизмах возникновения аденомиоза отсутствует [137]. Существуют несколько теорий патогенеза аденомиоза:

Теория метапластического развития

Формирование аденомиоза из остатков эмбриональных мультипотентных мюллеровых протоков. Эта теория предполагает, что аденомиоз развивается в результате метаплазии эктопических эндометриальных клеток из оставшейся при эмбриогенезе ткани мюллеровых протоков [77]. Альтернативная теория рассматривает возникновение аденомиоза как результат нарушения расхождения и функционализации стволовых клеток/клеток-предшественников эндометрия и их движение в миометрий, что и приводит к АМ [80].

Теория инвазивного развития

Теория развития аденомиоза как результата инвазии эндометрия в толщу миометрия основана на концепции Г. Лейндекера (Gerhard Leyendecker) и его коллег о механизме повреждения и восстановления тканей - МПВТ (так называемый “tissue injury and repair (TIAR) mechanism”) [103, 105, 106].

В этой концепции матку рассматривают как две филогенетически и онтогенетически различных структуры – архиметру, эволюционно более древнюю часть, состоящую из эндометрия, субэндометриальной единицы – переходной зоны (ПЗ) с прилегающим слоем внутреннего миометрия [89] и неометры – наружной части миометрия [28]. При этом архиметра имеет Мюллеровское происхождение (возникла парамезонефрически), ей свойственен циклический характер экспрессии стероидных гормонов, она участвует в пролиферации и дифференцировке эндометриальных структур, обеспечении маточной перистальтики. Неометра же имеет немюллеровское происхождение, постоянство экспрессии рецепторного аппарата и обеспечивает сокращение матки и изгнание плода во время родов [37].

Примечательно, что от половых гормонов яичников зависят функции различных структур матки [68, 145]. В частности, ПЗ вовлечена в моделирование сокращений матки во время менструального цикла, так она способствует перемещению сперматозоидов во время овуляции и антеградному течению менструаций во время фолликулярной и менструальной фаз. Так, периодическое утолщение переходной зоны ПЗ было положено в основу МРТ-диагностики аденомиоза, хотя само по себе утолщение ПЗ еще не является доказательством инвазии эндометрия в мышечный слой [58].

Как давно известно, перистальтические сокращения матки имеют важное значение в репродуктивных возможностях матки [151] и играют критическую роль в транспорте сперматозоидов, а у женщин с эндометриозом наблюдаются гиперперистальтические и дисперистальтические сокращения матки [104]. При этом волна перистальтики проходит именно во внутреннем миометрии и возникает из переходной зоны, в то время как наружная часть миометрия (неометра) находится в покое [62].

Изучена роль окситоцина и окситоциновых рецепторов (ОР) в перистальтической активности матки, причем в миометрии выделение окситоцина и экспрессия ОР регулируется внутриклеточными рецепторами эстрогена альфа (ERa) [161]. Причем, по данным опубликованным Guo S.W. и соавт. в 2013 году, сообщалось, что при аденомиозе обнаруживается гиперэкспрессия ОР, что

сопряжено с гиперактивностью миометрия и коррелировало с тяжестью течения дисменореи [86]. В свою очередь, и гиперэстрогения в архиметре может приводить к гиперперистальтическим и дисперистальтическим сокращениям матки. Также в пользу этой теории и о наличии воспалительной реакции в патогенезе аденомиоза свидетельствуют повышенная экспрессия таких молекул как StAR (стероидогенный острый регуляторный белок) и ароматазы p450 [97, 157], ERb (рецептор эстрогена бета) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Механизм повреждения и восстановления ткани описывается так: механическое растяжение и повреждение ткани матки приводит к воспалительной реакции с повышенной экспрессией Интерлейкина-1, что индуцирует продукцию ЦОГ-2, скорость-лимитирующего фермента для синтеза Простагландина Е2 (PGE-2), который активирует ароматазу p450. Избыток ароматазы в сочетании с повышенной экспрессией StAR увеличивает выработку эстрадиола и ERb-рецепторов в зоне повреждения. Повышенный уровень эстрадиола приводит к усилению экспрессии рецепторов ERb и ERa, как следствие – усилению выделения окситоцина и ОР, что влечет за собой гиперперистальтику и аутотравматизацию ткани, а в совокупности с усиленной экспрессией ERb и ERa-рецепторов – к ангиогенезу и пролиферации [61], приводящее к тому, что в области повреждения ткани возникает процесс хронического воспаления, при котором нарушается структурная целостность матки, и эндометрий непосредственно прилежит к миометрию, что приводит к инвазии эндометрия в мышечный слой [150].

Роль оксидативного стресса в возникновении аденомиоза.

Данная теория дополняет представление о роли механизма TIAR в возникновении аденомиоза. Ключевыми моментами являются местные нарушения сосудистой системы в поврежденной ткани, экстравазация крови и агрегация тромбоцитов, образование микротромбов, приводящие к потере перфузии и последующей гипоксии. При этом в зону повреждения устремляются стромальные и воспалительные клетки, потребность в кислороде у которых, также, высокая [143]. Гипоксия активирует эволюционные процессы адаптации - факторы, индуцируемые гипоксией (hypoxia-inducible factors (HIFs). Именно гипоксия

рассматривается как важное звено в цепи механизма повреждения и восстановления тканей. В случае ятрогенных вмешательств, например при диагностическом выскабливании, область операции может распространиться и на мышечный слой. Следовательно, повреждение границы между эндометрием и миометрием – травма, приводящая к гипоксии миоцитов и фибробластов. Вследствие гипоксии возникает гиперэкспрессия HIFs, в рану вовлекаются макрофаги, выделяющие факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы (VEGFR1 и VEGFR2), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста b (TGF-b). Вероятно, гиперэкспрессия HIFs индуцирует гены белка SDF-1/CXCL12, вовлекающего в процесс гемопоэтические и эндотелиальные клетки-предшественники (EPCs), запуская тем самым ангиогенез. Таким же образом, повреждение сосудов приводит к активации тромбоцитов и выделению PDGF, VEGF, интерлейкина-8 [81, 152]. Вследствие гипоксии активируется инсулиноподобный фактор роста (IGF2), ЦОГ-2 и повышается уровень Простагландина Е2. По всей вероятности, именно SDF-1 ответственен за хемоаттракцию стволовых клеток костного мозга (BMDSCs) в эндометрий и эктопический эндометрий [109, 156].

Представленные данные также не противоречат концепции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), рассматриваемой в работе Джамалутдиновой К.М. [13] (2019г.): разрушение структурной целостности границы между эндометрием и миометрием и возникающая гипоксия провоцирует эпителиально-мезенхимальный переход и повышенную миграционную активность клеток эндометрия и жизнеспособность таких клеток за счет активации пролиферации и ингибирования апоптоза [20], что в свою очередь объясняет выживаемость эктопических клеток эндометрия. В ряде последних исследований ЭМП, в качестве ключевых мезенхимальных маркеров выделяют ряд молекул: ZEB1, Snail and Slug и Twist1, а также виментин и Е-кадгерин. Е-кадгерин – мембранный гликопротеин, участвующий в регуляции механизмов межклеточной адгезии, клеточной подвижности, пролиферации эпителиальных клеток, который выполняет потенциально супрессорную роль в клеточной инвазии [130]. Обнаружена высокая

активность белков Snail and Slug (ингибируют Е-кадгерин, активируют TGF-b) в эктопическом эндометрии при наружном генитальном эндометриозе. В исследовании L.Konrad, R. Dietz и соавт. [98] (2020) обнаружена повышенная активация белка ZEB1 в эктопическом эндометрии при глубоком инфильтративном эндометриозе. Показано, что экспрессия ZEB1 повышается при различных типах опухолей [159], сам белок, при этом, играет ключевую роль в активации ЭМП, кроме того, посредствам ZEB 1 осуществляется down-регуляция Е-кадгерина при ряде онкозаболеваний [72]. Роль же ZEB1 и Е-кадгерина в патогенезе аденомиоза (как одной из форм ГИЭ) остается неизученной.

1.3 Клиническая картина аденомиоза

Симптомы аденомиоза

Основными симптомами аденомиоза являются хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, тяжелая анемия, бесплодие, снижение качества жизни. При этом, среди пациенток с узловой формой аденомиоза наиболее частые жалобы на боли внизу живота и нарушение менструальной функции по типу полименореи, когда как при диффузной форме аденомиоза преобладают жалобы на гиперменорею, дисменорею и диспареунию [43].

При этом, у одной трети женщин аденомиоз протекает бессимптомно [127].

Системы оценки тяжести симптомов аденомиоза

При оценке тяжести симптомов аденомиоза принято использовать Визуальную Аналоговую Шкалу (ВАШ) [126] и вербальную описательную шкалу оценки боли (ВОШБ, Verbal Descriptor Scale, разработана Gaston-Johansson F., Albert M., Fagan E. в 1990 году). [107], эти же методы используются у уже прошедших лечение пациенток для оценки выраженности болевого синдрома и эффективности проведенных операций.

При использовании ВАШ – интенсивность боли оценивается пациенткой в баллах (от 0 до 10) по методике субъективной оценки боли с помощью визуальной аналоговой шкалы, представляющей собой отрезок прямой линии длиной 10 см, на одном конце которого (слева) отмечена точка отсутствия боли – 0 баллов, а на другом конце (справа) – нестерпимая боль – 10 баллов [27].

Вербальная описательная шкала оценки боли (ВОШБ) учитывает наличие или отсутствие у анкетируемого болевых ощущений в момент опроса и уточняются состояния, при которых боль была, усиливалась или ослабевала. На основе этой шкалы возможны шесть вариантов оценки боли: нет боли; слабая боль; умеренная боль; сильная боль; очень сильная боль; нестерпимая боль.

Также применяется Шкала PBAC (Pictorial Blood Loss Assessment Chart) - валидированный опросник, используемый в гинекологии для диагностики тяжелых менструальных кровотечений. Шкала позволяет определить тяжесть менструаций, на основе учёта используемых в период менструации гигиенических прокладок и тампонов [88].

1.4 Классификация аденомиоза

При аденомиозе разработаны несколько классификаций:

Первая классификация аденомиоза была предложена Bird в 1972 году. Она основывалась на гистологических характеристиках с учетом глубины и степени поражения: I класс включал поражение суббазального слоя эндометрия, II класс – поражение до середины толщи миометрия (midmyometrium), III класс – поражение, выходящее за пределы середины миометрия. Степень поражения оценивалась как легкая, умеренная, значительная. При этом не принимались во внимание локализация, распространенность АМ и степень увеличения размеров матки. Другая классификация, основанная на данных МРТ, учитывала толщину переходной зоны ПЗ, с тремя характеристиками: толщина ПЗ от 8 до 12 мм, толщина ПЗ > 12 мм и поражения, при которых переходную зону невозможно определить [82]. Согласно классификации Савельевой Г.М. (2012г.), при которой оценивается гистероскопическая картина, аденомиоз делят на 3 стадии: при первой стадии рельеф стенок матки не изменен, определяются эндометриоидные ходы, при второй стадии рельеф стенок матки неровный, имеет вид поперечных хребтов, стенки матки ригидные, при третьей стадии по внутренней поверхности матки определяются выбухания различной величины без четких контуров [32]. В 2011 году F. Tuttlies et al предложили классификацию глубокого инфильтративного эндометриоза ENZIaN. В её основе лежат размеры, расположение инфильтрата и

глубина инвазии. В данной классификации аденомиоз кодируется символами FA. Основным преимуществом ENZIaN является топографическое отображение, что важно учитывать при проведении оперативного лечения.

Согласно классификации Л.В.Адамян, предложенной в 1998 году, выделяют 4 стадии диффузного аденомиоза:

- I стадия - поражается только подслизистый слой.
- II стадия – мышечный слой.
- III стадия – поражается вся толща миометрия, достигая серозного покрова матки.
- IV стадия – в процесс также вовлекаются париетальная брюшина и близлежащие органы.

Аденомиоз может быть диффузным, очаговым и узловым. При этом характерным отличием от миомы матки является отсутствие капсулы и четких границ поражения [2].

Выделяют также клинико-морфологические варианты развития аденомиоза – активный и неактивный [132].

Микроскопически, формы аденомиоза также отличаются: при узловой форме аденомиоза это очаги эндометриоидной ткани, окруженные пучками гиперплазированных и гипертрофированных гладкомышечных клеток, в то время как по периферии узел окружен нормальными неизмененными миоцитами. При очаговом аденомиозе в подслизистом, реже в сосудистом слое миометрия определяются островки эндометриоидной ткани, состоящие из одной или нескольких желез, окруженных цитогенной стромой, с признаками перифокальной гипертрофии и гиперплазии клеток миометрия. При диффузном аденомиозе железы эндометриоидных гетеротопий располагаются хаотичным образом: по одной и (или) в виде скоплений, окружены эндометриоидной стромой, которая в виде септ пронизывает окружающий миометрий [18].

Узловую и диффузную формы аденомиоза рассматривают и как разные патологические состояния с различным патогенезом, так и как стадии одного патологического процесса, при котором узловые изменения предшествуют

диффузному поражению [42]. Однако остаются неизученными факторы риска, способствующие трансформации АМ, как и не изучена продолжительность этой трансформации.

Tan J., Paula Y. и соавторы в своем обзоре [140] отмечают отсутствие единой клинической классификации аденомиоза, которая бы отражала выраженность клинических проявлений, степень распространенности, данные гистероскопии, УЗИ и МРТ-признаки заболевания. В зарубежной и отечественной литературе часто встречаются термины «легкий аденомиоз», «аденомиоз средней степени тяжести», «аденомиоз тяжелой степени», отражающие выраженность клинических проявлений и стадию заболевания.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Сочетанные доброкачественные опухоли гиперпластические процессы матки» под редакцией академика Л.В. Адамян и принятыми алгоритмами, хирургическое лечение требуется больным с клиническими проявлениями аденомиоза, объем которого определяется тяжестью симптомов, распространенностью поражения и решением пациентки. Для узлового и очагового аденомиоза приоритет отдается лапароскопической аденомиоэктомии, при диффузном и диффузно-узловом аденомиозе с выраженными клиническими проявлениями ставится вопрос о проведении гистерэктомии, однако возможно и выполнение органосохраняющих операций [1].

1.5 Аденомиоз и сочетанная гинекологическая патология

Аденомиоз часто встречается на фоне других гинекологических заболеваний, таких как миома матки [59] и эндометриоз [70].

По данным, опубликованным Taran F.A. и соавт., в 15–57% случаев обнаружено сочетанное поражение матки аденомиозом и лейомиомой. По данным проведенного авторами исследования, которое включало 255 пациенток после гистерэктомии, показано, что при наличии аденомиоза и лейомиомы матки пациентки чаще отмечали дисменорею (53,0%; 37,3%), диспареунию (12,4%; 4,7%) и тазовые боли (44,7%; 22,5%) по сравнению с группой женщин больных только лейомиомой [142].

Аденомиозу присуще много общих черт, характерных для эндометриоза, вот почему на протяжении многих лет эта болезнь называлась внутренним эндометриозом. Тем не менее, сейчас это безоговорочно две разных патологии с особенным патогенезом и клиническими проявлениями, хотя зачастую аденомиоз и эндометриоз являются коморбидными заболеваниями. Как отмечено выше, по данным отечественных исследователей, частота аденомиоза в структуре генитального эндометриоза достигает 70–90% [1]. По данным, полученным на основе результатов УЗ-исследований, такая частота варьируется от 20 до 80% [111]. При этом любые эпидемиологические данные о распространенности аденомиоза являются весьма ориентировочными, и точная частота аденомиоза остается неизвестной [21].

Несомненно, вопросы течения аденомиоза и сопутствующих гинекологических патологий остаются открытыми и требуют дальнейшего анализа и изучения.

1.6 Диагностика аденомиоза

Диагностика аденомиоза базируется на изучении жалоб пациентки, сбора анамнеза, физикальном обследовании, данных трансвагинального УЗИ и МРТ.

Роль УЗИ в диагностике аденомиоза:

Наиболее часто используют трансвагинальное УЗИ, при котором оценивают размеры матки, распространенность и локализацию поражения. Трансвагинальное УЗИ (ТВ-УЗИ) – метод выбора для первичной диагностики аденомиоза. ТВ-УЗИ доступное, относительное экономичное и имеет высокую точность при проведении исследования врачом экспертом. Чувствительность ТВ-УЗИ при аденомиозе варьирует от 65% до 81%, специфичность от 65% до 8%.

Проведенный в 2018 году мета-анализ, объединяющий результаты 8 исследований, показал, что при аденомиозе чувствительность и специфичность двухмерного 2D ТВ-УЗИ составляют 83,8% и 63,9%, а чувствительность и специфичность трёхмерного 3D ТВ-УЗИ составляют 88,9% и 56,0% [48].

На основе критериев оценки ультразвуковой морфологии матки (Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA)) разработана единая стандартизированная система по УЗ-описанию аденомиоза [147].

Эти критерии включают:

- ассиметричное утолщение стенок матки;
- гиперэхогенные участки миометрия;
- кисты внутри миометрия;
- веерообразные тени на миометрии;
- поврежденную сосудистую сеть;
- нерегулярную или прерванную переходную зону.

В 2018 году Van den Bosch и соавторы предложили свой протокол для описания УЗИ-данных при аденомиозе. Протокол включает оценку:

- локализации поражения (передняя, задняя, левая боковая, правая боковая стенки матки, дно матки);
- характера поражения: очаговый или диффузный;
- наличия или отсутствия кистозных полостей в очагах;
- глубину поражения миометрия (переходная зона, миометрий, серозная оболочка матки);
- степени заболевания (в процентном выражении: < 25%, 25%–50% и > 50% поражения объема матки);
- размеров аденомиозного поражения. [146]

В последнее время с помощью УЗИ [53] оценивают эффективность хирургического лечения, путём сравнения размеров матки до и после операции, тем самым определяя объем удаленной ткани аденомиоза. Продолжаются исследования в данном направлении для возможности соотношения тяжести клинических проявлений и УЗИ картины заболевания, для прогнозирования эффективности оперативного лечения и оценки репродуктивного потенциала у таких пациенток.

Роль МРТ в диагностике аденомиоза:

При диагностике аденомиоза с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) обращают на себя внимание утолщение переходной зоны (ПЗ), а также гипертрофия гладкомышечных клеток и признаки присутствия эндометриальных желез в миометрии [73]. Аденомиоз выглядит как зона пониженной интенсивности сигнала на Т2-взвешенных снимках с гладкомышечной гиперплазией и эндометриоидными гетеротопиями. Именно на Т2-взвешенных последовательностях хорошо прослеживается ПЗ, которая, как правило, утолщена при аденомиозе, также в этом режиме можно визуализировать кистозные полости в миометрии и очаги эктопического эндометрия, которые выглядят как небольшие участки с высокой интенсивностью сигнала. При рассмотрении Т1-взвешенных последовательностей очаги кровоизлияний визуализируются как участки с высокой интенсивностью сигнала [46].

Типичная МРТ- картина аденомиоза:

- увеличенная ассиметричная матка с поражением задней стенки или её дна.

При этом учитывается толщина ПЗ:

- < 8мм исключает наличие аденомиоза;
- 8-12мм – расценивается как аденомиоз;
- > 12 мм – предиктор аденомиоза [50].

Существуют и дополнительные критерии, указывающие на аденомиоз:

- максимальное отношение толщины ПЗ к толщине миометрия > 40%;
- разница между максимальной и минимальной толщиной ПЗ > 5мм.

В случае отсутствия четкой возможности определить ПЗ, аденомиоз определяется по оставшимся признакам [63].

Важно помнить, что ПЗ зависит от гормонального фона (состояние в постменопаузе или прием гормональных контрацептивов) и подвержена циклическим изменениям. Во время менструаций может отмечаться выраженное утолщение ПЗ, поэтому исследование следует проводить на поздней стадии фазы пролиферации. Важно учитывать и периодические произвольные сокращения матки, волны которых могут имитировать Т2-взвешенные полосы низкой

интенсивности или утолщение ПЗ, в таких случаях, для дифференцирования аденомиоза и физиологического состояния, исследование повторяют [116].

По данным, представленным Bazot M, Daraï E в 2018 году, исследования, чувствительность и специфичность МРТ в диагностике аденомиоза составили 77% и 89% соответственно, что лучше по сравнению с таковыми при использовании ТВ-УЗИ. Однако, авторы подчеркивают, что на данный момент МРТ при АМ следует рассматривать как метод исследования второй линии, который должен проводиться опытными рентгенологами [51].

Имеющиеся исследования демонстрируют диагностическую значимость выполнения МРТ для оценки состояния рубца на матке в послеоперационном периоде у пациенток с проведенной миомэктомией, после операции кесарево сечение (КС), аденомиоэктомии. В исследовании (Ножницева О.Н., Семенов И.А., Беженарь В.Ф., 2019) авторы использовали УЗИ для выявления пациенток с истончением рубца после КС, а в качестве второго этапа выполняли МРТ, что позволило повысить точность диагностики и оптимизировать алгоритм ведения таких пациенток [26]. В другом исследовании авторы выполняли МРТ с контрастированием для оценки состоятельности рубца после миомэктомии и определения тактики ведения беременности и родов [40].

Кроме того, проведение МРТ органов малого таза с целью дифференциальной диагностики в сложных клинических ситуациях включено в рекомендации РОАГ «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде».

Роль молекулярно-генетических методов исследования в диагностике аденомиоза:

Ряд зарубежных авторов (Xie Jun-Min et al., 2018; Yu W, et al.,2018.) при изучении уровня СА-125 в сыворотке крови получили данные о значительном снижении этого показателя после проведенного оперативного лечения и использовали СА-125 для контроля за эффективностью лечения и возникновением рецидивов.

В последнее время прогрессивно изучаются диагностические и прогностические молекулярно-биологические аспекты аденомиоза. Рассматривают ряд биомаркеров, экспрессия которых изменяется при аденомиозе. Так Seo Jin Oh и соавторы [134] в 2013 году методом иммуногистохимии изучали экспрессию β-катенина в эндометрии у пациенток с аденомиозом и без него. Было обнаружено, что экспрессия β-катенина значительно выше в эпителиальных клетках эутопического эндометрия и аденомиозного поражения, чем в контрольной группе образцов эндометрия без аденомиоза. Wang J и соавторы в 2016 году [153] изучали экспрессию регуляторных молекул GRIM-19, pSTAT3 (Y705) и VEGF в эндометриальной ткани у больных с аденомиозом. Обнаружено, что экспрессия гена GRIM-19 и скорость апоптоза были ниже в эутопическом и эктопическом эндометрии у пациенток с аденомиозом по сравнению с эндометрием контрольной группы. Процессы апоптоза были значительно ниже в клетках эктопического эндометрия. В эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с аденомиозом уровни экспрессии pSTAT3 (Y705) и VEGF были значительно выше, чем в контрольных образцах.

В настоящий момент продолжается поиск диагностически значимых молекул, структурных изменений и генов для раннего скрининга заболевания.

1.7 Лечение аденомиоза

Лечение аденомиоза - сложная проблема. Выбор оптимального метода лечения зависит от симптомов, степени тяжести заболевания и несомненно должен учитывать репродуктивные планы и ориентированность пациентки на сохранение матки.

Медикаментозное лечение

По мнению некоторых авторов, следует назначать прогестины в качестве препаратов первой линии в лечении аденомиоза [136], предпочтительнее в форме внутриматочной системы с левоноргестрелом, что позволяет уменьшить симптомы аденомиоза и улучшить качество жизни [135]. Отмечена эффективность диеногеста, даназола и норэтистерона ацетата [121, 149].

При резистентности симптомов аденомиоза к прогестогенам, к препаратам второй линии лечения относятся агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ). Назначение короткого курса аГнРГ увеличивает шансы забеременеть при аденомиозе [158] и повышает эффективность криопереносов эмбрионов [124]. Эти препараты уменьшают воспаление и ангиогенез при аденомиозе, однако их длительное применение ограничено в связи с возникающими побочными эффектами (снижение минерализации костной ткани из-за дефицита эстрогенов, ощущение приливов, избыточный набор массы тела, психоэмоциональные расстройства) [5, 22, 65, 136].

Болевой синдром при аденомиозе купируется приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [112].

В настоящее время исследуется эффективность других классов лекарственных веществ для лечения аденомиоза (селективные модуляторы рецепторов прогестерона, ингибиторы ароматазы, антитромбоцитарная терапия и т.д) [148].

Таким образом, медикаментозная терапия аденомиоза показывает свою эффективность при лечении заболевания (отмечается уменьшение объема пораженного органа, устраняются симптомы дисменореи), однако она ассоциирована с возникновением нежелательных побочных эффектов. К недостаткам гормональной терапии также относятся отсутствие должной приверженности лечения и рецидив симптомов после отмены препаратов [128].

Немедикаментозное лечение аденомиоза

К немедикаментозным (дополнительным) методам лечения аденомиоза относятся:

Ультразвуковые методы лечения – воздействие на очаги аденомиоза с помощью ультразвука высокой интенсивности (под контролем УЗИ или МРТ). Частота использования этого метода лечения за последние годы возросла. Сообщается об уменьшении кровотечений и болевого синдрома, уменьшении объема матки. При этом данные об улучшении репродуктивных показателей после таких вмешательств отсутствуют [44].

Радиологические методы лечения – эмболизация маточных артерий (ЭМА). Этот метод, который изначально использовался при миоме матки, нашел своё применение и при лечении аденомиоза, некоторые авторы предлагают применять ЭМА как альтернативу гистерэктомии [33].

Оперативное лечение аденомиоза

Не существует и универсального способа хирургической коррекции аденомиоза. Предложенные на настоящий момент оперативное методы не совершенны и продолжается поиск оптимизированных вмешательств.

Радикальные операции при аденомиозе

Универсальным и действенным методом лечения аденомиоза является гистерэктомия [44]. Это золотой стандарт, при котором гарантируется отсутствие рецидивов аденомиоза. Операция может быть выполнена через лапаротомный, влагалищный, лапароскопический доступы или робот-ассистировано [128]. При АМ следует избегать субтотальной гистерэктомии, так как имеются сообщения о рецидиве аденомиоза в культе шейки матки и в ректовагинальной перегородке [125].

Гистерэктомия широко применяется в качестве лечения аденомиоза, но не может быть использована у женщин, желающих реализовать репродуктивную функцию, а также сохранить матку по религиозным или иным причинам. Кроме того, по данным В. И. Кулакова и Л. В. Адамян (1999г.), после гистерэктомии более чем у половины женщин развиваются сексуальные, психоневрологические и нейровегетативные расстройства. Также отмечено, что у пациенток с выраженным болевым синдромом и сопутствующим эндометриозом гистерэктомия не решает проблему тазовых болей, которые сохраняются и после операции [114].

Неинцизионные методы лечения аденомиоза

Описаны неинцизионные методы лечения - лапароскопическая электрокоагуляция миометрия, перевязка маточных сосудов, гистероскопическая абляция эндометрия, однако данные подходы не являются высокоэффективными, о чем свидетельствует проведенное в 2002 году C.Wang и др. исследование, которое показало [154], что лишь 15% пациенток удовлетворены результатами

лечения, при этом 45% пациенток не удовлетворены результатом полностью. Сообщается об эффективности проведения абляции эндометрия с последующей установкой внутриматочной системы с левоноргестрелом как альтернатива гистерэктомии для женщин с реализованными репродуктивными планами [74].

Учитывая тот факт, что аденомиоз может являться как и причиной первичного бесплодия, так и причиной бесплодия у уже рожавших женщин, стремящихся к реализации репродуктивной функции, а также желание пациенток сохранить матку, становятся актуальными органосохраняющие операции.

Органосохраняющие операции при аденомиозе

Органосохраняющие операции при аденомиозе проводят как с использованием лапаротомного доступа, так и лапароскопически. Методы органосохраняющего оперативного лечения можно разделить по степени удаления аденомиозного поражения и сохранения предлежащего здорового миометрия [38]. Выполняют полное удаление аденомиоидных разрастаний: аденомиоэктомия, при которой полностью удаляются макроскопически распознаваемые очаги, с сохранением целостности стенки матки (по аналогии с миомэктомией); цистэктомия при кистозном очаговом аденомиозе с полным удалением кист. При частичной аденомиоэктомии [85] выполняют неполное удаление очага поражения и эти операции используются и в случаях диффузного аденомиоза, при которых частично удаляют макроскопически распознаваемые очаги поражения. По данным G.F.Grimbizis (2014), после таких операций снижение частоты дисменореи наблюдалось в 81,8%, меноррагии в 50,0% случаев, а беременность наступала в 46,9% случаев [85]. Необходимо отметить, что по данным ряда авторов, средняя частота наступивших беременностей от всего числа выполненных органосохраняющих операций при аденомиозе составляет 18,9%, а средняя частота спонтанного аборта варьирует от 12 до 44%, составляя в среднем 24,5% [95, 96].

Клиновидная резекция матки

Классической операцией при лечении аденомиоза является клиновидная резекция стенки матки, которая была описана более 50 лет назад: после локализации аденомиозного поражения, производят клиновидную резекцию очага,

проходя при этом через серозномышечный слой матки. При этой операции часть ткани аденомиоза может остаться на одной или обеих сторонах разреза. После чего рана стенки матки ушивается [138]. Такие операции малоэффективны и сопряжены с высокой частотой рецидивов дисменореи и меноррагии вследствие оставшейся аденомиозной ткани.

Позже были предложены различные модификации этой операции:
В 1991 году была представлена модификация, предлагающая лапаротомный доступ с использованием микрохирургических технологий, при которой удалось более точно иссечь очаги аденомиозного поражения. Были опубликованы результаты проведения 37 таких операций и доложено о 6 беременностях и родах [94]. В 1993 году итальянскими хирургами были представлены результаты операций с частичным иссечением аденомиом с использованием электрохирургических инструментов: было проведено 28 операций. Из 18 женщин, желавших забеременеть, у 13 пациенток наступила беременность, которая закончилась родами у 9 женщин [76].

Методика клиновидного иссечения стенки матки:

После выполнения лапаротомного разреза, матка рассекается в сагиттальном направлении до полости матки, после чего с помощью скальпеля иссекается аденомиозное поражение, сохраняя при этом по 5мм ткани со стороны серозной оболочки и эндометрия. После чего целостность стенки матки восстанавливается непрерывным матрацным швом. При наложении серозного шва края раны вворачивают вовнутрь, чтобы избежать спаек. Для этого используют «бейсбольный» шов или шов по Лемберту. Авторы сообщают о 103 проведенных операциях по данной методике. При этом из 70 пациенток желавших забеременеть, у 21 (30,0%) из них беременность наступила, 16 (71,0%) беременностей окончились родами живых детей [113].

В Университетской больнице города Ульсан (Республика Корея, 2017г.) была предложена методика лапароскопической аденомиоэктомии очагового аденомиоза с применением транзиторной окклюзии маточных артерий [100], которую проводили для уменьшения кровопотери во время операции. За период с 2011 по

2016г. были прооперированы 105 пациенток с узловой формой аденомиоза. Величина кровопотери при этих операций составила 148.19 ± 101.69мл. За 7-месячный период послеоперационного наблюдения полная ремиссия дисменореи наступила у 93,0% пациенток, полная ремиссия меноррагии наступила у 77% пациенток.

Xie Jun-Min, Zhu Kun-Peng и соавторы (2012г.) предложили способ хирургического лечения диффузно-узлового аденомиоза с использованием U-образной методики иссечения миометрия [110]. В общей сложности за период с 2012 по 2014 год в госпитале Чженчжоу (КНР) были прооперированы 198 пациенток с диффузно-узловой формой аденомиоза. Клиническая оценка тяжести дисменореи была проведена в течение 1, 3, 6, 12, 24 месяцев с использованием шкалы вербальной оценки (ВАШ). Были оценены уровень экспрессии CA-125 в крови, а также размеры матки до и после операции. В послеоперационном периоде показатели дисменореи по ВАШ, уровень CA-125 снижались и размеры матки уменьшались через 1, 3, 6, 12, 24 месяцев от начальных уровней до операции. Рецидив аденомиоза был у 2 пациенток через 18 и 24 месяца после операции. У одной пациентки наблюдалась анемия и лихорадка в послеоперационном периоде, что потребовало консервативного лечения.

По методике, предложенной Nishida и соавторами (2010г.) [115] после лапаротомии в дно матки вводят инъекцию 20-30 мл разбавленного (1:100) вазопрессина для уменьшения кровоточивости, после чего с помощью одного шелкового шва оттягивают дно матки кверху и электроножом выполняют продольный разрез для проведения ассиметричной диссекции, при выполнении которой сохраняются как полость матки, так и маточные артерии. От разреза аденомиозно-измененный миометрий рассекается по диагонали, тем самым "отделяя" полость матки от миометрия. После чего делают поперечный разрез для вскрытия полости матки, куда вводят указательный палец и с помощью электропетли удаляют пораженную ткань, оставляя до 5мм миометрия с обратной стороны полости матки. Аналогично с помощью петли удаляют участки аденомиоза, оставляя до 5 мм миометрия от серозного слоя матки. Затем

восстанавливают целостность полости матки и послойно ушивают миометрий. В представленном исследовании было прооперировано 44 пациентки. После операции показатель тяжести дисменореи (оцененный по ВАШ) снизился с 9.4 до 0.8 баллов, ремиссия анемии, возникшей вследствие меноррагии, наступила у всех пациенток. У двух – зарегистрирована беременность, обе беременности окончились самопроизвольными абортами. Иными словами, при выполнении таких операций, иссекается практически весь массив миометрия, оставляя по 5 мм мышечного слоя со стороны полости и со стороны серозной оболочки. Объем матки значительно сокращается, что и объясняет низкую частоту наступления беременности. Тем не менее, такие операции допустимы, так как обеспечивают облегчение дисменореи и снижают частоту анемии за счет уменьшения менструальной кровопотери [38].

В 2019 году были опубликованы результаты оперативного лечения аденомиоза в отделении оперативной гинекологии НЦАГиП им В. И. Кулакова: в исследование было включено 150 пациенток. Объем лечения зависел от возраста, тяжести заболевания и репродуктивных планов. 98% операций было выполнено лапароскопически. Гистерэктомию выполнили 58 пациенткам. Органосохраняющие операции были проведены 92 пациенткам. При узловом аденомиозе выполнялось иссечение узлов, а при диффузной форме – максимально возможное иссечение миометрия, пораженного аденомиозом, с последующим восстановлением целостности стенки матки двухрядным викриловым швом. В последующее наблюдение были включены 76 пациенток (16 пациенток выбыло из исследования). Результаты лечения оценивали через 3–6 месяцев после операции. Улучшение клинической симптоматики зарегистрировано у 62 (81.6%) больных. Беременность наступила у 34 (44,7%) пациенток из 76 в течение 12–15 месяцев после лечения: у 20 (58,8%) наступила самостоятельно и у 14 (41,2%) больных в результате программ ВРТ. Беременность завершилась родами у 28 (36,8%) пациенток. Самопроизвольные роды зарегистрированы у 2 (80,0%) больных, плановое родоразрешение путём операции кесарева сечения у 22 (79,0%) больных

и экстренное родоразрешение путём операции кесарева сечения у 4 (13,0%) больных) [13].

Рухляда Н.Н., и соавторы в своем исследовании сообщают о 15-летнем опыте лечения больных аденомиозом. Было выполнено 203 операции аденомиоэктомии, при этом, для более чем половины из них, авторами была предложена и применена оригинальная методика ушивания матки, при которой один лоскут миометрия сворачивается «в рулон» и подшивается ко дну образовавшейся ниши, а второй лоскут полностью закрывает дефект, многократно его перекрывая. Таким образом, над полостью матки формируется не 1–2 слоя миометрия, а минимум 4–5 слоев. Авторы отмечают полное купирование болевого синдрома у 15,0% пациенток, снижение интенсивности болей (оценивалось по ВАШ) у 74,0% пациенток через три месяца после операции (до операции 8,2±2,4 и 3,2±2,2 баллов после операции). У 11,0% пациенток операция не привела к снижению выраженности болевого синдрома. Из 203 пациенток 82 желали забеременеть, у 39 (47,0%) из них беременность наступила, 26 беременностей (66,7%) окончились родами живых детей, из них самопроизвольные роды произошли у 1 пациентки, в остальных случаях было выполнено родоразрешением путём операции кесарево сечение. В трёх случаях беременности осложнились плотным прикреплением плаценты и в 1 случае врастанием плаценты в рубец в дне матки [29].

Разработанные методики иссечения пораженных тканей и восстановления целостности стенки матки демонстрируют различную эффективность относительно регресса симптомов меноррагии и дисменореи. Они технически трудновыполнимы и требуют высокой квалификации хирурга. Общим для таких операций является лапаротомный или лапароскопический доступ, после которого выполняется продольный или поперечный разрез матки, иссечение пораженных тканей и послойное ушивание миометрия (техника операции аналогична миомэктомии). Становятся актуальными органосохраняющие операции, направленные не только на иссечение аденомиозного поражения, но и на восстановление функциональной способности матки – так называемая операция метропластика («hysteroplasty»). Впервые серию таких операций при аномалиях

развития матки провели A.J. Bret, B. Guillet в конце пятидесятых годов прошлого столетия [56]. Hisao Osada стал использовать метропластику при аденомиоэктомиях, путем закрытия образовавшегося дефекта маточной стенки с использованием трёх лоскутов миометрия. При таких операциях производится реконструкция дефекта маточной стенки с помощью здорового миометрия. Данная методика не только эффективна при диффузном аденомиозе, но и при узловой форме, а также способствует предотвращению разрывов матки при последующих беременностях [118, 119].

У данной методики есть 3 особенности:

- при выполнении аденомиоэктомии производится максимально полное иссечение аденомиозного поражения. Для этого ткань иссекают с помощью скальпеля или ножниц (без использования хирургических энергий) для лучшего заживления раны.
- полость матки вскрывается и пальпаторно определяются границы аденомиозного изменения, после чего производится реконструкция полости матки для сохранения способности выносить беременность
- выполняется реконструкция стенки матки, чтобы поддерживать нормальную беременность без риска разрыва матки. Для закрытия образовавшегося дефекта используют серозную оболочку с оставшимся слоем миометрия [119].

Хисяо Осада со своей командой в 2017 году продемонстрировали результаты исследования, в которое вошли 113 пациенток, прооперированных по данной методике. Отмечено восстановление кровотока в матке через 6 месяцев после операции у 92 (81.4%) пациенток. Из 113 прооперированных желали забеременеть 62 пациентки, при этом 46 (74,1%) из них забеременели, 32 родили живых детей. Показания к проведения кесарева сечения определялись индивидуально. При этом разрывов матки не зафиксировано. За 27-летний период наблюдений у 4 пациенток (3.5%) возник рецидив заболевания и им потребовалась повторная операция [120]. Методика аденомиоэктомии, при которой маточная стенка формируется из серозно-мышечного лоскута, называется методикой двух лоскутов [139].

В 2019 году были опубликованы результаты оперативного лечения аденомиоза сотрудниками Красноярского государственного медицинского университета. За 6 лет было прооперировано 29 пациенток с диффузным аденомиозом по методике Хисяо Осада. За период наблюдения у всех пациенток отмечена нормализация менструальной функции. У 3 пациенток наступила самопроизвольная беременность, закончившаяся родоразрешением путём плановой операции кесарево сечение и рождением живых доношенных детей [39]. Отмечено, что 6 пациенток в дальнейшем планируют беременность с помощью ВРТ. Авторы сообщают о целесообразности проведения таких операций при аденомиозе [25].

Обзор мировой и отечественной литературы показал, что во всём мире выполнено порядка 2686 органосохраняющих операций при аденомиозе, сообщается о наступлении беременности у 473 пациенток (17,6%), 394 (83,2%) беременности закончились родами живых детей.

Следует отметить, что успешность проводимых операций определяется не только улучшением клинической симптоматики и репродуктивными исходами, но и отсутствием послеоперационных осложнений. Возникает риск плотного прикрепления и врастания плаценты, сообщается о 23 случаях разрывов матки во время беременности [119].

Хисяо Осада отдает приоритет лапаротомному доступу и отмечает высокую сложность выполнения таких операций лапароскопически, так как при иссечении аденомиозного поражения, его границы необходимо определять пальпаторно. При лапароскопии же судят о границах иссечения поражения по появлению диффузной кровоточивости из здорового миометрия. Кроме того, лапароскопическое выполнение манипуляций ограничивает степень свободы движений инструментов хирурга, что может повлиять на качество ушивания матки и создать дополнительные технические трудности [87]. Однако, лапароскопический доступ в хирургии и гинекологии является приоритетным при любых видах оперативных вмешательств [41], в том числе и при лечении аденомиоза (уменьшается продолжительность операции, объем кровопотери, восстановительный период)

(Л.В. Адамян, А. А. Шкляр, 2015г.), что требует совершенствования малоинвазивных методов лечения и разработки новых методик проведения оперативного лечения при тяжелых аденомиозных поражениях матки. Остается отрытым вопрос о сроках контрацепции после операции, длительности и целесообразности послеоперационной медикаментозной терапии, и критериях, при которых женщина будет готова к наступлению беременности [41]. Учитывая различные формы и клинические проявления аденомиоза, необходим персонифицированный подход к выбору оптимального метода оперативного лечения для каждой пациентки с последующей оценкой его эффективности.

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

2.1 Материал исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН, д. м. н., профессор Г. Т. Сухих). В соответствии с поставленной целью и задачами и исследования на базе хирургического отделения (заведующий – к. м. н. В.Д. Чупрынин) за период с 1 сентября 2018 г. по 1 января 2020 г. были обследованы и пролечены 146 пациенток репродуктивного возраста с различными формами аденомиоза. Пациентки были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения, согласно протоколу Этического комитета Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Научное исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава РФ (протокол No 11) от 13 декабря 2018 г.
В основную группу (I) вошли 126 пациенток с узловым и диффузным аденомиозом:

Группу А (N = 45) составили пациентки с узловым аденомиозом. Этим пациенткам проводилась операция в объеме стандартной лапароскопической аденомиоэктомии.

Группу В (N = 81) составили пациентки с диффузным аденомиозом III–IV стадии. В зависимости от объема проводимого лечения, пациентки этой группы дополнительно были разделены на 3 подгруппы:

Подгруппа В1 (N = 15) – пациентки, которым проводилась аденомиоэктомия по авторской методике;

Подгруппа В2 (N = 15) - пациентки, которым проводилась аденомиоэктомия по методике Осада;

Подгруппа В3 (N = 51) - пациентки, которым проводилась радикальная операция в объеме гистерэктомии с маточными трубами.

Критериями включения в исследование являлись:

Репродуктивный возраст пациенток (18–49 лет)

Наличие добровольного информированного согласия на лечение

Наличие УАМ или ДАМ, требующее хирургического лечения

Отсутствие в анамнезе предшествующих оперативных вмешательств по поводу аденомиоза.

Критериями исключения являлись:

Отсутствие гистологически верифицированного диагноза аденомиоза

Другие доброкачественные заболевания тела матки

Злокачественные новообразования

Хронические соматические заболевания в стадии обострения, психические заболевания, острые инфекционные заболевания.

Для групп контроля (II) и сравнения (III) были отобраны 39 пациенток, ранее прооперированных на базе хирургического отделения Центра.

Группу контроля (II) составили 20 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПФБ). Критериями включения в группу сравнения являлись: репродуктивный возраст, отсутствие аденомиоза и эндометриоза по данным УЗИ, гистероскопии и лапароскопии. Критериями исключения – наличие тяжелой сопутствующей патологии.

В группу сравнения (III) вошли 19 пациенток с ТПФБ репродуктивного возраста, у которых при гистероскопии были выявлены признаки аденомиоза легкой (I) стадии: рельеф стенок матки не изменен, определялись эндометриоидные ходы (1 стадия по Савельевой Г.М.) и глубина инвазии по данным УЗИ (I стадия по Адамян Л.В.) не выходила за пределы подслизистого слоя матки, симптомы аденомиоза у этих пациенток отсутствовали, при лапароскопии признаков более глубокого поражения (изменения формы матки, поражения серозной оболочки матки) не выявлено. Критериями исключения из группы контроля являлись – наличие аденомиоза II стадии и тяжелее, наличие тяжелой сопутствующей патологии.

2.2 Дизайн исследования

Для задачи 1: провести анализ клинико-анамнестических данных у пациенток с аденомиозом и выявить факторы риска формирования ДАМ.

Дизайн – ретроспективное ИСК.

Предполагаемые факторы риска: сопутствующие соматические заболевания, воспалительные заболевания половых органов, нарушения менструального цикла, возраст полового дебюта, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (аборты, кесарево сечение, внутриматочные хирургические манипуляции), общехирургические операции в анамнезе, избыточная масса тела, предшествующая медикаментозная терапия.

Группы:

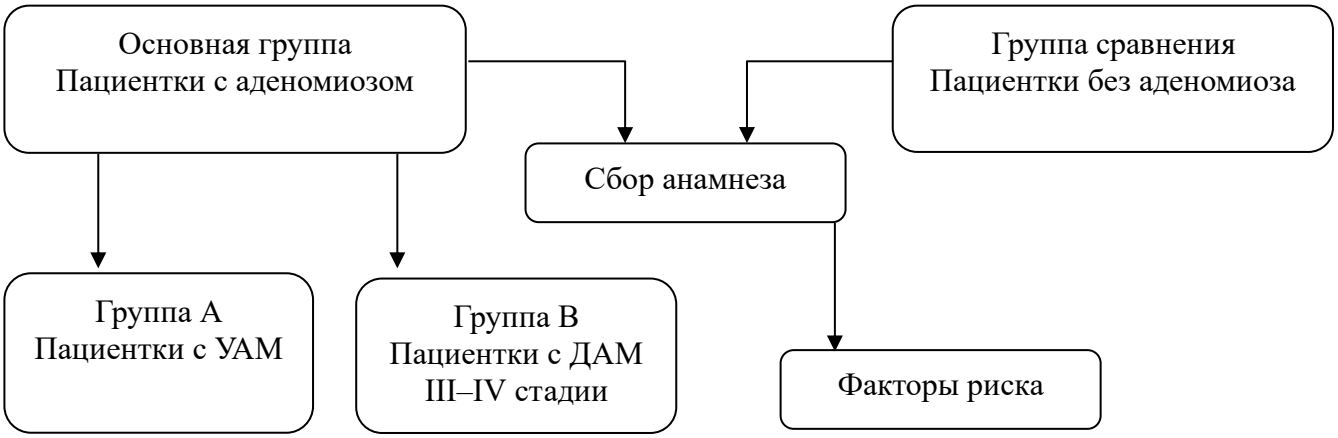
А – пациентки с узловым аденомиозом

В – пациентки с диффузным аденомиозом III–IV стадии

II – группа контроля (пациентки с ТПФБ без признаков аденомиоза)

Конечная точка: **ОШ ДАМ** с учетом выявленных факторов риска.

Дизайн исследования для задачи 1:



Для задачи 2: предложить и описать методику лапароскопической аденомиоэктомии с последующей метропластикой для лечения пациенток с диффузным аденомиозом III–IV стадии.

Провести государственную регистрацию предложенной методики оперативного лечения и получить патент на изобретение (полезную модель) в Федеральной службе по интеллектуальной собственности Роспатент.

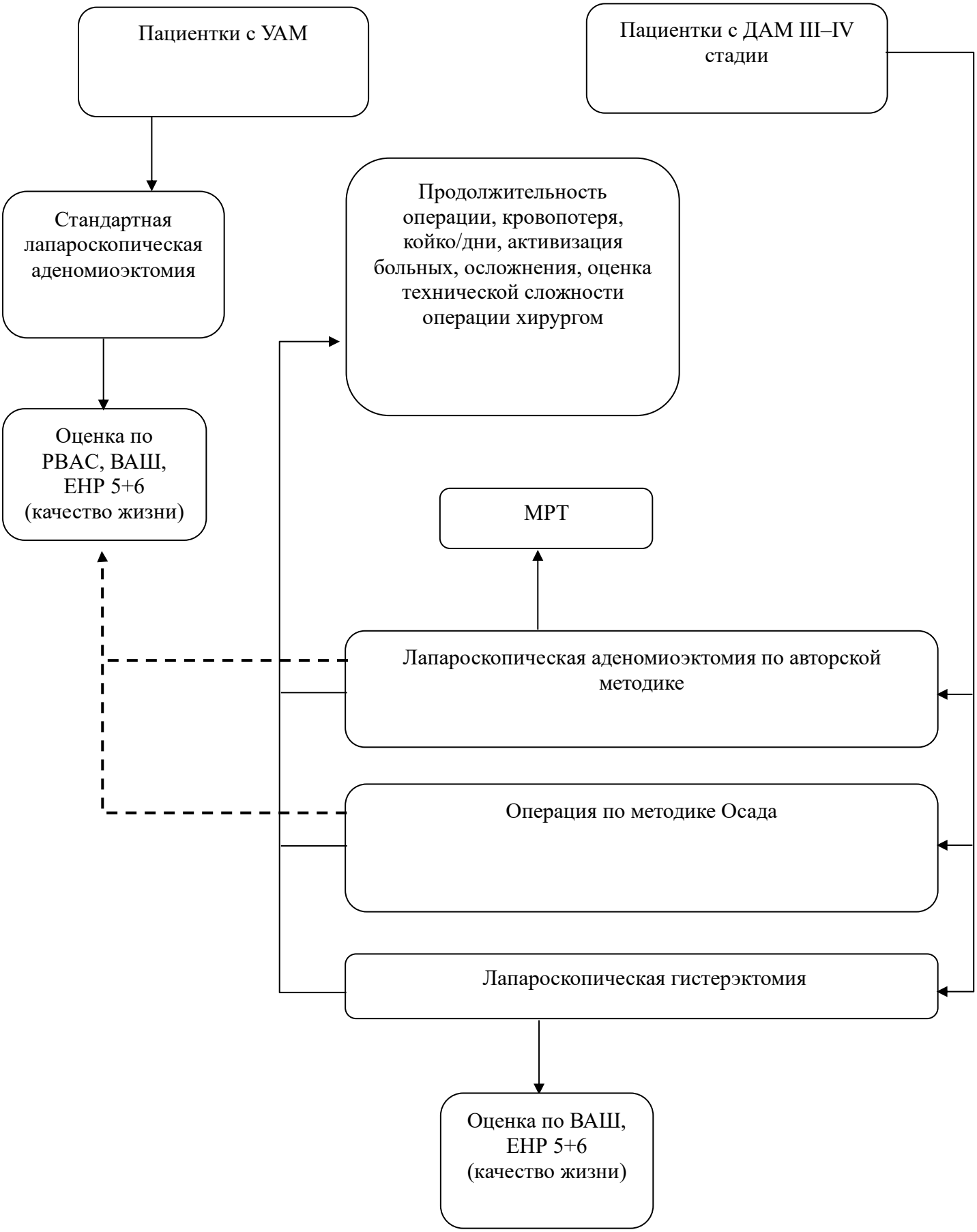
Для задач 3 и 4: оценить выраженность болевого синдрома, тяжесть менструальной кровопотери, качество жизни пациенток с УАМ и ДАМ III–IV

стадии, провести сравнительный анализ этих показателей в зависимости от формы заболевания. Оценить эффективность авторской методики (по данным продолжительности операции, величины кровопотери, количестве койко-дней, начале активизации и на основании уменьшения выраженности клинических симптомов заболевания, восстановления качества жизни после операции) и сравнить результаты с другими хирургическими методиками. Проанализировать результаты МРТ пациенток, которым была выполнена операция по авторской методике через 8–12 месяцев после операции: оценить размеры матки, толщину переходно-соединительной зоны, состоятельность рубца, наличие или отсутствие участков аденомиозного поражения, оценить кровоток в зоне послеоперационных изменений.

Проспективное контролируемое сравнительное клиническое исследование.

Конечные точки исследования:

- *Средний показатель продолжительности операций, объема кровопотери, послеоперационных койко-дней пребывания в стационаре, времени до начала активизации, оценка технической сложности операции хирургом*
- *Интра- и ранние послеоперационные осложнения;*
- *Результаты оценки по вербальной шкале тяжести болевого синдрома до операции, на момент выписки и через 6 и 12 месяцев после операции; тяжести менструальной кровопотери до операции и через 12 месяцев после операции;*
- *Результаты оценки качества жизни пациенток до операции, через 6 и 12 месяцев после операции;*
- *Процент рецидива симптомов аденомиоза через 12 месяцев после операции;*
- *Результаты МРТ через 8–12 месяцев после операции*


Пациентки с УАМ
Пациентки с ДАМ III–IV стадии
Стандартная лапароскопическая аденомиоэктомия
Продолжительность операции, кровопотеря, койко/дни, активизация больных, осложнения, оценка технической сложности операции хирургом
Оценка по PBAC, ВАШ, EHP 5+6 (качество жизни)
МРТ
Лапароскопическая аденомиоэктомия по авторской методике
Операция по методике Осада
Лапароскопическая гистерэктомия
Оценка по ВАШ, EHP 5+6 (качество жизни)

Для задачи 5: оценить экспрессию белков ZEB1 и E-кадгерина в эндометрии и очагах аденомиоза при разных формах заболевания.

2.3 Методы исследования

Все пациентки прошли предоперационное обследование, которое включало:

Клинико-анамнестические данные: история течения заболевания, имеющиеся жалобы, сопутствующие соматические заболевания, аллергологический анамнез, особенности гинекологического анамнеза (менструальная функция: возраст менархе, регулярность, длительность менструального цикла, характер менструаций, число беременностей, число родов (самостоятельных и оперативных), абортов (самопроизвольных и искусственных), длительность и характер бесплодия). Изучались перенесенные и сопутствующие гинекологические заболевания, предшествующие операции на половых органов (объем и характер проводимого лечения, оперативный доступ), перенесенные операции общехирургического профиля.

Особое внимание уделялось жалобам, характерным для аденомиоза, времени их возникновения и длительности клинических проявлений, предшествующей симптоматической и гормональной терапии и её эффективности. Тяжесть симптомов оценивали с использованием ВАШ и шкалы PBAC.

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) – метод субъективной оценки интенсивности боли, при котором пациенты самостоятельно ставят отметку на предложенной шкале (отрезок прямой линии длиной 10 см, на одном конце которого (слева) отмечена точка отсутствия боли – 0 баллов, а на другом конце (справа) – нестерпимая боль – 10 баллов) [27]. С помощью ВАШ можно оценить болевой синдром до и после проводимого лечения. ВАШ широко используется при оценке интенсивности боли у пациенток с аденомиозом до операции и применяется в качестве одного из критериев эффективности лечения [47, 79, 90, 99, 160].

Оценку тяжести менструальных кровотечений мы проводили с использованием валидированной шкалы учёта менструальной кровопотери (Шкала Pictorial Blood Loss Assessment Chart - PBAC). Шкала позволяет женщинам самостоятельно учитывать число используемых в период менструации гигиенических прокладок и тампонов. Ежедневно в первые 8 дней менструальных кровотечений, женщина фиксирует в таблице количество использованных

прокладок и тампонов. При наличии незначительного количества крови на прокладке или тампоне – ставится 1 балл, при наличии умеренного количества крови – 5 баллов, если прокладка полностью испачкана кровью – 20 баллов, если тампон – 10 баллов. При наличии сгустков крови до 2 см – ставится 1 балл, при наличии сгустков более 2 см – 5 баллов, если происходит протекание крови из тампона или прокладки – ставится 5 баллов. Баллы суммируют за первые 8 дней менструаций. При сумме баллов более 100 менструальная кровопотеря считается чрезмерной, а менструальное кровотечение характеризуется как тяжелое (меноррагия).

Для оценки качества жизни пациенток с аденомиозом использовали специализированный опросник Endometriosis Health Profile-5 (EHP-5+6). Регистрация тяжести симптомов аденомиоза и оценка качества жизни проводились на момент поступления, выписки, через 6 и 12 месяцев после операции.

Специализированный опросник для исследования качества жизни больных эндометриозом Endometriosis Health Profile-5 [92] (Профиль здоровья больных эндометриозом, EHP-5+6)) – является модифицированной сокращенной версией опросника Endometriosis Health Profile-30 [91] и может применяться для достоверной, надёжной и удобной оценки качества и состояния жизни этих пациенток [3, 75, 83, 133]. Кроме того, на основании данных опросника EHP-5 регистрируют исходы и результативность проведенных операций и сравнивают эффективность различных методов лечения больных эндометриозом [67, 108, 144]. Опросник EHP-5+6 состоит из 2 частей и включает в себя 11 вопросов. Первая часть опросника (5 вопросов) является базовой и отражает такие сферы жизни как боль, сила воли/бессилие, эмоциональное благополучие, социальное благополучие, самооценка. Вторая часть опросника – модульная, состоит из 6 вопросов и отражает такие сферы жизни как работоспособность, половая жизнь, переживания по поводу бесплодия, лечения, отношений с детьми и с врачами. Не все вопросы из модульной части могут быть применены к каждой пациентке, в этом случае, при заполнении анкеты, ставится отметка «не имеет отношения» и данный вопрос не учитывается. Отвечая на вопрос, пациентка выбирает тот вариант, который наиболее точно

отражает её состояние на момент анкетирования. Варианты ответов представлены следующим образом: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «всегда» и ранжируются от 0 до 4 баллов соответственно, где 0 – отражает полное благополучие в данной сфере и 4 – максимальную неудовлетворенность.

Status praesens пациенток оценивался по классическому пропедевтическому алгоритму по всем органам и системам.

При гинекологическом осмотре визуально оценивались наружные половые органы пациенток, проводился осмотр влагалища и шейки матки с помощью зеркал, биманульное влагалищное исследование.

До поступления в стационар все пациентки прошли лабораторную диагностику, которая включала общий анализ крови, биохимические анализы крови, определение группы крови, резус-фактора и фенотипа, гемостазиограмму, анализы крови на маркеры бледной трепонемы, вирусных гепатитов В и С, вируса иммунодефицита человека, кольпоскопию, цитологию мазков, микроскопическое исследование отделяемого половых органов.

При наличии соматической патологии пациентки были консультированы специалистами соответствующего профиля. Все пациентки были консультированы терапевтом и анестезиологом и не имели противопоказаний к плановому оперативному лечению.

Для инструментальной диагностики использовали ультразвуковой метод исследования и МР-томографию. УЗИ проводили в отделении в Отделении ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий отделением д. м. н., профессор Гус А.И.). УЗИ проводилось с помощью трансвагинального датчика на аппарате Toshiba AplioXG, оценивали положение, размеры, структуру, форму матки, однородность миометрия, толщину стенок матки, их симметричность, размеры, форму, локализацию и объём аденомиозно-изменённого миометрия. Также оценивали полость матки, шейку матки, размеры и структуру яичников. УЗИ исследование проводилось перед операцией, в день выписки из стационара – по показаниям, с целью исключения послеоперационных осложнений.

С целью оценки качества проведенных операций по авторской методике, всем пациенткам через 8–12 месяцев после операции проводили МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием. Исследование проводили в отделении лучевой диагностики (заведующий отделением – к. м. н. Быченко В.Г.). При МРТ оценивали положение, размеры матки, однородность миометрия, наличие и размеры аденомиозно-измененного миометрия, их расположение, толщину и однородность стенок матки в области послеоперационных изменений, исключали признаки несостоятельности («ниша», дефекты в области рубца). Контрастное усиление выполнялось для оценки кровотока и определения наличия участков аваскуляризации в зоне послеоперационных изменений.

Исследование проводили на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тесла во фронтальной или сагиттальной плоскостях с динамическим контрастным усилением (контрастное вещество – гадотеровая кислота 0,2 мл/кг массы тела, вводилось в локтевую с помощью автоматического инжектора, одновременно с началом сканирования). Динамическое сканирование проводилось с использованием импульсной последовательности TWIST. Кинетику контрастного препарата определяли путем визуальной оценки скорости накопления (цветная карта WashIn) и вымывания (WashOut) препарата в области рубца и в здоровом миометрии, проекции максимальной интенсивности по времени (цветная карта MIP time map), позитивного интеграла накопления (цветная карта PEI).

2.4 Методы оперативного лечения аденомиоза

Оперативное вмешательство проводилось в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – к. м. н. Чупрынин В.Д.) в условиях эндотрахеального наркоза. В каждом случае метод оперативного лечения определялся персонифицировано в зависимости от размеров и локализации аденомиозного поражения, сопутствующей патологии и анамнеза предшествующих операций.

Оценка состояния полости матки и лечение сопутствующей внутриматочной патологии производились путем жидкостной гистероскопии, которая проводилась

с помощью жестких гистероскопов по Bettocchi (оптика Hopkins 30°, фирмы Karl Storz GmbH&Co, Германия) в изотонической среде растяжения.

Лапаротомическая аденомиоэктомия с последующей метропластикой по методике трёх лоскутов (операция Осада) производилась следующим образом: в асептических условиях выполняется поперечный надлобковый разрез, длина которого определяется в зависимости от размеров матки, для выведения её в рану из брюшной полости с целью адекватного иссечения очагов аденомиоза и контроля над кровотечением. Матка рассекается надвое скальпелем по средней линии до полости матки с ее вскрытием. Таким образом, становится видна выраженность аденомиоза, ориентирами служат эндометрий и серозная оболочка матки. Полость матки вскрывается достаточно широко, чтобы обеспечить введение указательного пальца и провести качественное иссечение пораженных тканей. Эндометрий ушивается узловыми швами рассасывающимся материалом 3–0. После этого дефект миометрия закрывается методом перекрытия тройными лоскутами рассасывающимся материалом 2–0. После чего брюшная полость послойно ушивается наглухо (Рисунок 1).

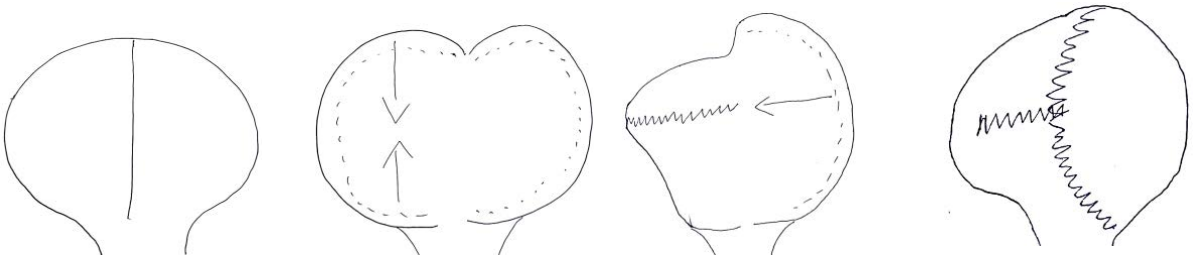


Рис. 1. Техника операции по методике Осада

Лапароскопическая аденомиоэктомия с последующей метропластикой по авторской методике двух лоскутов «внахлест» (Патент RU2692732C1 от 2018.01.26) проводилась следующим образом: выполняется лапароскопия с установкой двух рабочих троакаров в правой и левой подвздошных областях и одного центрального в параумбиликальной области. Выполняется ревизия брюшной полости. По выступающему контуру продольным разрезом длиной 5 см в направлении от дна матки к шейке матки монополярным крючком в режиме коагуляции рассекают серозную оболочку матки, миометрий до аденомиозно-измененного миометрия и полости матки, затем выполняют дополнительные

разрезы серозной оболочки и миометрия длиной 3 см от верхней и нижней точки продольного разреза в поперечном направлении в сторону наибольшего поражения миометрия, для формирования боковых лоскутов миометрия слева и справа и наиболее полного иссечения измененных тканей, после чего производят иссечение аденомиозно измененной ткани с помощью L-образного монополярного диссектора до появления диффузной кровоточивости миометрия с оставлением миометрия толщиной 5 мм от полости матки и 8 мм от серозного покрова матки, таким образом, формируют лоскут справа и лоскут слева. Серозную оболочку на одном из лоскутов с помощью монополярного коагулятора иссекают соответственно площади внутренней поверхности контралатерального лоскута. Полость матки вскрывают для контроля границ иссечения измененной части миометрия относительно слизистой матки. Полость матки ушивают отдельными викриловыми швами 3–0. Лоскут с иссеченной серозной оболочкой с помощью трех П-образных швов Викрил 1–0 расположенных на расстоянии 1,5 см друг от друга подтягивают к основанию внутренней поверхности контралатерального лоскута. Контралатеральный лоскут внахлест фиксируют к серозной поверхности другого лоскута отдельными викриловыми швами на расстоянии 1,5–2 см друг от друга и таким образом формируют стенку матки с созданием дупликатуры, линию шва перитонизируют, выполняют гемостаз, извлекают троакары, производят десуфляцию, ушивают швы на коже (Рисунок 2).

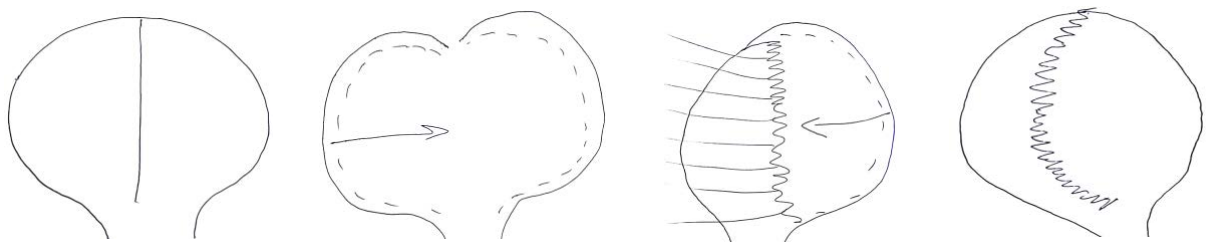


Рис. 2. Техника операции по авторской методике

Стандартная лапароскопическая аденомиоэктомия выполнялась по общепринятой методике, аналогичной миомэктомии: в асептических условиях после установки двух рабочих троакаров в правой и левой подвздошных областях и одного центрального в параумбиликальной области, выполняется ревизия органов брюшной полости и органов малого таза, проводится осмотр матки. По

выступающему контуру узла аденомиоза выполняется разрез матки с помощью монополярного коагулятора, иссекаются узел аденомиоза в пределах визуально наименее измененной ткани. Ложе узла ушивается отдельными швами нитью Викрил с тщательным контролем гемостаза. Узел аденомиоза удаляют из брюшной полости через левое троакарное отверстие, либо методом электроморцелляции. После промывания брюшной полости изотоническим раствором хлорида натрия извлекают троакары, производят десуфляцию, ушивают швы на коже.

Радикальная операция – гистерэктомия выполнялась по стандартным методикам, описанным в многочисленных руководствах по оперативной гинекологии, в связи с чем мы позволили себе опустить её изложение.

Удаленные узлы аденомиоза помещались в контейнеры с фиксирующим раствором и отправлялись на патоморфологическое исследование, которое производилось в Первом Патологоанатомическом отделении (руководитель д. м. н. Асатурова А. В.). Исследование проводили по стандартным методикам для подтверждения присутствия в образцах эндометриоидных гетеротопий.

В послеоперационном периоде осуществлялся динамический контроль за состоянием больных: проводилась термометрия, пальпация живота, аускультация кишечных шумов и перистальтики, оценка клинического и биохимических анализов крови, мочи. По показаниям выполняли УЗИ органов малого таза. Проводилась антибактериальная терапия, профилактика тромбоэмболических осложнений, обезболивание, осуществлялась санитарная обработка швов. Все пациентки велись в соответствии с принципом ранней активизации. Всем пациенткам проводилась физиотерапия.

2.5 Статистическая обработка данных

Для обработки полученных данных использовались программы Microsoft Excel (версия 16), Statistica 10.0, StatPlus 7.3, GraphPad Prism 9. Обработка данных велась в соответствии с рекомендациями для медицинских и биологических исследований. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95,0% уровень значимости).

ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований

В соответствии с поставленными задачами, на первом этапе исследования мы проанализировали клинико-анамнестические данные 165 пациенток. В основную (I) группу вошли 126 пациенток с аденомиозом, которая состояла из 45 пациенток с УАМ (группа А) и 81 пациентки с ДАМ (группа В). Вторую (II) группу (контрольная группа) составили 20 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПФБ) без аденомиоза. В третью (III) группу (группа сравнения) были включены 19 пациенток с аденомиозом I стадии.

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток контрольной группы

Возраст группы (группа II) **пациенток без аденомиоза** колебался от 20 до 41 года и составил в среднем 31,8±6,0 лет. ИМТ был равен 21,3±2,7 кг/м^2. У 10,0% отмечено увеличение индекса массы тела более 24,9 кг/м^2.

При изучении анамнестических данных выявлено, что инфекционные заболевания, перенесенные в детском возрасте (корь, краснуха, ветряная оспа, скарлатина) были у 40,0% пациенток. Аллергологический анамнез был отягощен у 20,0% женщин различными типами аллергии (пищевая, лекарственная, пылевая) (Таблица 1).

Таблица 1. **Аллергологический и инфекционный анамнез пациенток группы II**

Инфекционные заболевания в анамнезе (детские инфекции), (n) пациенток	8
Аллергические реакции, n	3

Сопутствующие соматические заболевания отмечены у 60,0% женщин, среди которых наиболее часто встречаются болезни органов желудочно-кишечного тракта (66,0%), дыхания (50,0%), мочевыделительной (50,0%) и сердечно-сосудистой (42,0%) систем. Реже отмечены заболевания опорно-двигательного аппарата (8,0%). По поводу экстрагенитальной патологии 55,0% пациенток выполнены оперативные вмешательства (Таблица 2). В их структуре преобладали операции на органах зрения (склеропластика и кератопластика) (27,0%),

аппендэктомия (18,0%) и холецистэктомия (18,0%). Реже встретились тонзиллэктомия (9,0%) и геморроидэктомия (9,0%). Пластические операции (маммопластика, ринопластика) были у 36,0% исследуемой группы больных.

Таблица 2. **Соматический анамнез пациенток группы II**

Сопутствующие соматические заболевания, n	12
Болезни органов пищеварения, n	8
Болезни органов дыхания, n	6
Болезни, сердечно-сосудистой системы, n	5
Общехирургические операции в анамнезе, n	11

Из сопутствующей гинекологической патологии у 20,0% пациенток ранее были диагностированы заболевания, передающиеся половым путём (ЗППП) (15,0%), воспалительные заболевания наружных половых органов (15,0%). В структуре перенесенных гинекологических операций, которые были у 50,0% больных, преобладали тубэктомия (60,0%), каутеризация яичников (20,0%). Внутриматочные вмешательства были у 60,0% больных, из них у 33,0% выполнены два и более раза (Таблица 3). Интраоперационных данных за аденомиоз и эндометриоз у пациенток данной группы не было выявлено.

Таблица 3. **Анамнез гинекологических операций пациенток группы II**

Операции на органах малого таза, связанные с вхождением в брюшную полость, n	10
Внутриматочные хирургические операции (ГС, РДВ) , n	12
Внутриматочные хирургические операции (ГС, РДВ) - 2 и более, n	4

Согласно задачам исследования, была оценена характеристика менструальной функции у данного контингента пациенток. Возраст менархе составил 13,3±1,3 лет, регулярный менструальный цикл установился в течение 1 года у большинства пациенток (95,0%). Продолжительность цикла составила 28,1±3,08 дней, длительность менструаций была равной 4,5±1,1 день. Нерегулярный ритм менструаций зарегистрирован у 5,0% пациенток. У 10,0% отмечены обильные менструации. Болезненные менструации встретились у 5,0% пациенток. Средний возраст полового дебюта составил 18,4±2,0 лет.

Основной жалобой пациенток изучаемой группы было отсутствие наступления беременности при регулярной половой жизни. Длительность бесплодия составила 6,3±5,1 лет. Удельный вес первичного и вторичного бесплодия составил 65,0% и 35,0% соответственно. У 20,0% в анамнезе отмечались неудачные попытки ЭКО. Среди пациенток со вторичным бесплодием у 29,0% в анамнезе отмечены своевременные самопроизвольные роды, у 71,0% – внематочная беременность. У 10,0% имелись жалобы на обильные менструации, у 40,0% - периодические боли внизу живота.

По результатам клинико-лабораторных методов исследования зарегистрирована анемия легкой степени у 10,0% пациенток. Другие показатели находились в референсных пределах.

Всем пациенткам этой группы проводилась диагностическая лапароскопия с гистероскопией. Операции проводились в условиях эндотрахеального наркоза. Интраоперационно у 55,0% больных выявлен спаечный процесс брюшной полости 2–3 степени, в связи с чем выполнялся адгезиолизис. У трех (27,0%) пациенток - обнаружено серозоцеле, стенки которого были иссечены в ходе операции. Проходимость маточных труб проверяли с помощью хромогидротубации, путем введения контрастного вещества в брюшную полость, через установленную в матку канюлю. Непроходимость обеих маточных труб выявлена у 30,0% пациенток, непроходимость одной из труб - у 40,0%. Проходимость обеих маточных труб или единственной маточной трубы выявлена у 30,0% пациенток. По результатам гистологии стенки серозоцеле представляли собой фрагменты соединительной ткани, в соскобах из матки патологии эндометрия не определялось.

3.2 Клиническая характеристика пациенток группы сравнения

Пациентки с аденомиозом I стадии были включены в исследование для сравнительного гистологического исследования и составили **группу III**.

Возраст женщин данной группы составил от 19 до 39 лет. Средний возраст был равен 28,0 ±6,0 лет. ИМТ находился в пределах 20,9±2,1 кг/м^2. При этом было обнаружено 16,0% женщин с индексом массы тела более 24,9 кг/м^2.

Изучение анамнестических данных позволило выявить 47,0% пациенток из этой группы, перенесших инфекционные заболевания в детском возрасте.

При анализе аллергологического анамнеза было выявлено 21,% пациенток с различными типами аллергии.

Сопутствующие соматические заболевания были отмечены у 68,0% женщин, среди которых чаще всего встречались болезни ЖКТ (53,8%), болезни органов дыхания (46,0%), болезни мочевыделительной системы (38,0%), болезни сердечно-сосудистой системы (38,0%).

Операции по поводу экстрагенитальной патологии выявили у 53,0% исследуемых. Структуру операций, в основном, составили: аппендэктомия (20,0%) холецистэктомия (20,0%), геморроидэктомия (30,0%), операции на органах зрения (30,0%), тонзиллэктомия (20,0%).

Из сопутствующей гинекологической патологии у 32,0% пациенток в анамнезе были заболевания, передающиеся половым путём (ЗППП), у 16,0% имелись воспалительные заболевания наружных половых органов.

Проанализировав анамнез перенесенных гинекологических операций, было выявлено 42,0% пациенток, перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза, связанные с вхождением в брюшную полость, (среди которых наиболее часто выполнялись тубэктомия (75,0%) и удаление параовариальных образований (25,0%). В ходе исследования отмечено, что внутриматочные вмешательства были у 50,0% больных, из которых у 30,0% они выполнялись два и более раза. Данные за аденомиоз и/или эндометриоз интраоперационно отсутствовали.

Также оценивалась менструальная функция данного контингента женщин. Возраст менархе колебался от 13,3±1,5 лет, регулярный менструальный цикл установился в течение 1 года у большинства пациенток (95,0%). Длительность цикла составила от 20 до 43 дней, продолжительность менструаций составляла 4,3±0,8 дней. При исследовании было установлено, что у 53,0% пациенток были обильные менструации. Средний возраст полового дебюта составил 17,9±1,7 лет.

Длительность бесплодия в данной группе составила 4,2±2,1 лет. Удельный вес первичного и вторичного бесплодия составил 53,0% и 47,0% соответственно. У 26,0% в анамнезе отмечались неудачные попытки ЭКО. Среди пациенток со вторичным бесплодием у 37,5% в анамнезе отмечены своевременные самопроизвольные роды, у 75,0% – внематочная беременность.

Основная жалоба пациенток этой группы на момент поступления – отсутствие наступления беременности при регулярной половой жизни без предохранения. Было выявлено, что 53,0% пациенток имели жалобы на эпизодические обильные менструации, на периодические боли внизу живота спастического характера, усиливающиеся во время полового акта. Жалоб, характерных для клинически активных форм аденомиоза, пациентки не предъявляли.

По данным клинико-лабораторных методов исследования, обращала на себя внимание анемия легкой степени, зафиксированная у 5,0% пациенток.

Всем пациенткам этой группы проводилась диагностическая лапароскопия с гистероскопией. Операции проводились в условиях эндотрахеального наркоза. Интраоперационно у 68,0% больных выявлен спаечный процесс 2–3 степени, в связи с чем выполнялся адгезиолизис, у 31,0% пациенток - обнаружено серозоцеле, стенки которого были иссечены в ходе операции. Проходимость маточных труб проверяли с помощью хромогидротубации. Непроходимость обеих маточных труб выявлена у 47,0% пациенток, непроходимость одной из труб у 21,0% пациенток. Проходимость обеих маточных труб или единственной маточной трубы выявлена у 32,0% пациенток. В ходе гистероскопии в полости матки у всех пациенток определялись характерные эндометриоидные ходы, деформации стенок полости матки не выявлено. По результатам гистологии стенки серозоцеле представляли собой фрагменты соединительной ткани, в соскобах из матки патологии эндометрия не определялось.

3.3 Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика пациенток

В основную группу (I) вошли 126 **пациенток с УАМ и ДАМ III–IV стадии**. Возраст больных основной группы колебался в пределах от 18 до 49 лет. Средний возраст составил 40,17±5,86 лет.

В группу больных с УАМ (группа А) вошли 45 пациенток.

В группу больных с ДАМ III–IV стадии (группа В) вошла 81 пациентка. Сравнительный анализ производился последовательно между группой А и группой контроля II (p1), группой В и группой контроля II (p2), между группами А и В (p3). Все пациентки, включенные в исследование, прошли комплексное клинико-лабораторное обследование.

Отмечается, что пациентки группы В (средний возраст которых составил 42,12±4,63 лет) значимо старше пациенток группы А (34,64±6,22 лет) и пациенток контрольной группы II (p 2, 3 < 0,001). Статистически значимых отличий в среднем возрасте пациенток группы А и группой контроля II не отмечено (p1 – 0,71) (Таблица 4).

Таблица 4. **Средний возраст больных**

	Группа А	Группа В	Группа Контроля II	p value A-II (p1)	p value B -II (p2)	p value A – B (p3)
Средний возраст больных, лет	34,64 ± 6,22	42,12 ± 4,63	31,81 ± 6,11	0,71	< 0,001	< 0,001

Изучение анамнеза инфекционных заболеваний позволило выявить перенесенные в детском возрасте инфекции у 47,0% пациенток группы А и у 53,0% пациенток группы В, у 40,0% группы контроля II. Достоверных различий между группами не выявлено (p1 = 0,62; p2 = 0,29; p3 = 0,49).

При анализе антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела - ИМТ) не выявлено статистически значимой разницы между группами: ИМТ в группе А составил 21,8±3,2 кг/м^2, в группе В - 22,4±3,8 кг/м^2, в группе контроля II 21,3±2,7 кг/м^2 (p1 = 0,52; p2 = 0,14; p3 = 0,35); число женщин с индексом массы тела более 24,9 кг/м^2 в группе А составило 8,9%, в группе В составило 11,1%, в группе контроля II – 10,0% (p1 = 0,9; p2 = 0,9; p3 = 0,07).

При изучении аллергологического анамнеза в группе А выявлено 20,0% пациенток с различными типами аллергии, в группе В 19,7%, в группе контроля II – 15,0% пациенток, значимых отличий между группами не обнаружено (p1 = 0,63; p2 = 0,6; p3 = 0,9).

Сопутствующие соматические заболевания значимо чаще встречаются среди больных Группы В (96,3%; n = 78), чем среди больных Группы А (77,8%; n = 35) и больных контрольной группы II (p2 < 0.001, p3 = 0.001). Достоверных отличий между группой А и контрольной группой II не было выявлено (p1 = 0,14). При сравнительной оценке структуры экстрагенитальной патологии выявлено статистически значимо большее количество пациенток в группе В с болезнями эндокринной и мочевыделительной систем по сравнению с группой контроля II (p2 = 0.0142; 0.0164). Других достоверных отличий между группами не отмечено (p > 0,05), (Таблица 5).

Таблица 5. **Частота встречаемости экстрагенитальной патологии среди исследуемых больных**

Патология	Встречаемость						**p value A-II (p1)**	**p value B -II (p2)**	**p value A – B (p3)**
	Группа контроля II (n = 20)		Группа А (n = 45)		Группа В (n = 81)				
	%	n	%	n	%	n			
Болезни органов пищеварения	40,0	8	40,0	18	50,6	41	0,9	0,39	0,25
Болезни органов дыхания	30,0	6	22,2	10	28,4	23	0,5	0.89	0,45
Болезни эндокринной системы	5,0	1	17,8	8	32,1	26	0,17	**0.0142**	0,08
Болезни сердечно-сосудистой системы	25,0	5	24,4	11	28,4	23	0,96	0,76	0,63
Болезни мочевыделительной системы	30,0	6	20	9	34,6	28	0,38	**0.0164**	0,08
Заболевания опорно-двигательного аппарата	5,0	1	2,2	1	8,64	7	0,55	0,59	0,157

При поступлении и в течение всего периода стационарного лечения, все хронические соматические заболевания были компенсированы.

В результате работы были выявлены пациентки с сопутствующей гинекологической патологией в анамнезе (заболевания, передающиеся половым

путём (ЗППП) и воспалительные заболевания наружных половых органов (бартолиниты, кондиломы вульвы, вагиниты в анамнезе), которые отмечались с достоверно более высокой частотой среди пациенток группы В – 79,0%, по сравнению с пациентками группы А – 51,0% и группой контроля II – 35,0% (p2 < 0.001; p3 = 0.002). Статистически значимых различий между группой А и контрольной группой II не выявлено (p1 = 0,23). На момент обследования, данные заболевания были пролечены и не являлись противопоказанием к оперативному лечению. Был проведен сравнительный анализ перенесенных общехирургических операций, отмеченных в анамнезе у 42,0% в группе А, у 57,0% в группе В и у 55,0% пациенток контрольной группы II, который не выявил статистически значимых различий между группами (p1 = 0,34; p2 = 0,89; p3 = 0,12).

Проанализировав перенесенные гинекологические операции, в ходе нашего исследования были выявлены 53,0% пациенток группы А, 54,1% пациенток группы В и 50,0% пациенток группы контроля II, перенесшие оперативные вмешательства, связанные с непосредственным вхождением в брюшную полость. Из числа ранее оперированных пациенток имели в анамнезе 2 и более предшествующих оперативных вмешательства на органах малого таза в группе А – 37,5%, в группе В – 50,0%, в группе контроля II – 40,0% пациенток. Достоверных отличий между группами не выявлено (p 1,2,3 > 0,05) (Таблица 6).

Таблица 6. **Гинекологический анамнез. Количество перенесенных операций на органах малого таза**

Количество перенесенных операций на органах малого таза							**p value A-II (p1)**	**p value B -II (p2)**	**p value A – B (p3)**
	Группа контроля II		Группа А		Группа В				
	%	n	%	n	%	n			
Всего оперированных пациенток	50,0	10	53,0	24	54,1	44	0,8	0,73	0,915
1 операции	30,0	6	33,3	15	27,2	22	0,79	0,8	0,47
2 и более операции	20,0	4	20,0	9	27,2	22	1	0,51	0,32

Нами была проанализирована структура перенесенных операций в анамнезе. В структуре операций, отмеченных в анамнезе у пациенток групп А и В преобладают резекция яичников по поводу доброкачественных образований

(27,0%), коагуляция и иссечение очагов эндометриоза (24,0%), кесарево сечение – 21,0%, миомэктомия (13,0%), адгезиолизис (10,0%), диагностическая лапароскопия (5,0%). В группе контроля II наиболее чаще зафиксированы в анамнезе диагностическая лапароскопия (60,0%), тубэктомия (30,0%) каутеризация яичников (10,0%). Доля лапароскопического доступа при этих операциях составила в группе А составила 56,0%, в группе В – 52,0%, в группе контроля II – 50,0% и значимо не отличалась между группами (p1 = 0,68; p2 = 0,88; p3 = 0,69).

Малые гинекологические операции, не связанные с непосредственным вхождением в брюшную полость (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание), учитывались отдельно и были отмечены в анамнезе у 42,2% больных группы А, у 72,8% группы В, в группе контроля II у 60,0% женщин.

Общее число перенесенных внутриматочных оперативных вмешательств достоверно выше в группе В по сравнению с группой А ($p < 0.001$). Среди пациенток, имевших в анамнезе 1 операцию, статистически значимая разница отсутствует.

Следует отметить, что достоверно значимые отличия наблюдаются среди пациенток, перенёсших 2 и более ГС, РДВ между группами В и группой контроля II ($p2 = 0.0287$), а также группой А ($p3 < 0.001$) (Таблица 7).

Таблица 7. **Гинекологический анамнез. Количество перенесенных малых гинекологических операций**

Количество перенесенных малых гинекологических операций (ГС, РДВ)							**p value A-II (p1)**	**p value B -II (p2)**	**p value A – B (p3)**
	Группа контроля II (n = 20)		Группа А (n = 45)		Группа В (n = 81)				
	%	n	%	n	%	n			
Всего	60,0	12	42,2	19	72,8	59	0,19	0,26	**< 0,001**
1 операция	40,0	8	68,4	13	35,6	21	0,38	0,21	0,72
2 и более операции	20,0	4	31,6	6	66,4	38	0,49	**0.0287**	**< 0,001**

Также была произведена *сравнительная оценка менструальной функции*: средний возраст менархе в группе контроля II колебался в пределах 12,9±1,14 лет, в группе А 13,0±1,8 лет, в группе В 12,9±1,1 лет (Рисунок 3). Продолжительность цикла составила в группе А составила 27,6±2,9 дней, длительность менструаций была равной 4,3±1,1 день, в группе В колебалась в значениях 27,5±3,1 день и 4,2±1,04 дня соответственно. Статистически достоверных отличий между группами не выявлено (p > 0,05, ДИ 95%).

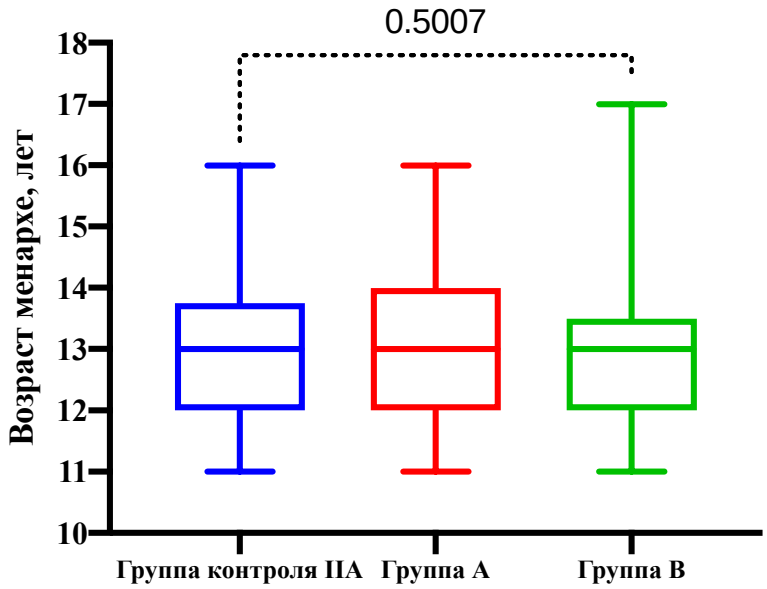


Рис. 3. Гинекологический анамнез. Возраст менархе

Регулярный менструальный цикл установился в течение 1 года у 95,0% пациенток группы контроля II, 96,0% пациенток группы А, у 94,0% пациенток группы В. Статистически значимых отличий между группами не обнаружено (p1 = 0,92, p2 = 0,84, p3 = 0,68).

При анализе менструальной функции следует отметить значимо более высокую частоту обильных менструаций среди пациенток группы В по сравнению с группой А (p < 0.00175). Следует отметить, что выявленные достоверные отличия в более высокой частоте обильных и болезненных менструациях между группой контроля II и группами А и В свидетельствуют о характерных для аденомиоза симптомах и не являются значимыми для данного сравнения. Другие параметры менструального цикла не отличаются между группами (Таблица 8).

Таблица 8. **Гинекологический анамнез. Менструальная функция**

Менструальная функция									
	Группа контроля II (n = 20)		Группа A (n = 45)		Группа B (n = 81)		**p value A-II (p1)**	**p value B -II (p2)**	**p value A – B (p3)**
	%	n	%	n	%	n			
Длительность менструального цикла									
< 21 дня		2	4,4	2	8,65	7	0,39	0,85	0,38
21–35 дней		18	91,2	41	82,7	67	0,89	0,42	0,196
> 35 дней		0	4,4	2	8,65	7	0,34	0,17	0,38
Продолжительность менструаций									
до 2 дней		1	4,4	2	7,5	6	0,92	0,7	0,51
3–7 дней		18	91,2	41	80,2	65	0,89	0,31	0,1
8–9 дней		1	4,4	2	11,1	9	0,92	0,41	0,2
10 дней и более		0		0	1,2	1	-	0,62	0,45
Характер менструаций									
Умеренные		18	37,8	17	9,9	8	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Скудные		0	-	0	3,7	3	-	0,38	0,19
Обильные		2	62,2	28	86,4	70	< 0.001	< 0.001	**0.00175**
Болезненные менструации		1	60	27	69,1	56	< 0.001	< 0.001	0,3
Нерегулярные менструации		1	17,8	8	23,5	19	0,17	0,06	0,45

Обращает на себя внимание статистически значимое более позднее начало половой жизни у пациенток группы В (23,73±4,3 лет) по сравнению с пациентками группы контроля II (18,4 ±2,0 лет) (p2 < 0.001) и пациентками группы А (19,16±2,5 лет) (p3 = 0,014). Статистически значимой разницы между пациентками группы контроля II и пациентками группы А по возрасту полового дебюта не отмечено (p1 = 0,071). При этом, среди пациенток группы В, у достоверно большего числа исследуемых начало половой жизни приходится на период от 20 лет и старше (71,6%) (p2, p3 < 0,001) (Таблица 9).

Таблица 9. **Гинекологический анамнез. Возраст начала половой жизни**

Возраст начала половой жизни, лет									
	Группа контроля II (n = 20)		Группа А (n = 45)		Группа В (n = 81)		**p value A-II (p1)**	**p value B - IIA (p2)**	**p value A – B (p3)**
	%	n	%	n	%	n			
До 19 лет включительно	85,0	17	73,3	33	28,4	23	0,3	< 0.001	< 0.001
20 лет и старше	15,0	3	26,7	12	71,6	58	0,3	< 0.001	< 0.001

Оценка репродуктивной функции.

Бесплодие (отсутствие наступления беременностей в течение года и более при наличии половой жизни без контрацепции) выявлено у 33,3% пациенток в группе А и 30,9% в группе В (p3 = 0,78), в группе контроля II – у 100,0% пациенток, что обусловлено особенностями данной группы (пациентки с ТПФБ). Безуспешные попытки ЭКО отмечены у 20,0% пациенток группы контроля II, у 7,1% из группы А, у 12,0% пациенток группы В (p3 = 0,63). Удельный вес первичного бесплодия в группе контроля II составил 65,0%, в группе А – 47,0%, в группе В – 52,0% (p1 = 0,28, p2 = 0,38, p3 = 0,74). Средняя длительность бесплодия статистически не отличалась между группами и составила в группе контроля II 6,3 ±5,1 лет, в группе А - 7,1±4,7 лет и 8,4 ±5,5 лет в группе В (p1 = 0,44, p2 = 0,12, p3 = 0,22).

В ходе исследования установлено, что беременности в анамнезе были у 35,0% пациенток контрольной группы II, у 73,0% пациенток группы А и 86,0% пациенток группы В (p3 = 0,06). Количество беременностей в группе А – 81, в группе В – 210 беременностей. В контрольной группы II родами завершились 29,0% (2/7) беременностей, в группе А родами завершились 50,6% (41/81) беременностей, в группе В 36,7% (74/210) (p1 = 0,26, p2 = 0,72). Отмечается достоверно большее число беременностей, закончившихся родами в группе А, по сравнению с группой В (p3 = 0,0162).

Своевременные самостоятельные роды зарегистрированы в 100,0% (2/2) случаев в группе контроля II, в 66,0% случаев в группе А и в 73,0% случаев в группе В. Статистически достоверных различий при этом не выявлено (p1 = 0,31, p2 = 0,39, p3 = 0,42).

Статистически значимой разницы в частоте преждевременных родов между группой А (15,0%) и группой В – (50,0%) не выявлено (p3 = 0.093).

Частота родоразрешений путём операции кесарево сечение составила 50,0% (1/2) в группе контроля II, 20,0% (8/41) в группе А и 22,0% (16/74) в группе В. Статистически достоверных различий при этом не выявлено (p1 = 0,3, p2 = 0,34, p3 = 0,79).

Частота беременностей с абортивным исходом (во всех случаях - внематочная беременность) в группе контроля II составила 71,0% (5/7), в группе А частота беременностей с абортивным исходом (спонтанный аборт, медицинский аборт, внематочная беременность) составила 49,0% (40/81), в группе В – 64,0% (134/210) (p1 = 0,26, p2 = 0,68). Отмечается достоверно более высокая частота беременностей с абортивным исходом в группе В, по сравнению с группой А (p3 = 0.0245). Следует отметить, что частота медицинских абортов в группе В (52,0%;110/210). значимо выше, по сравнению с группой А (28,0%;23/81) (p3 < 0.001). Частота спонтанных абортов в группе А составила 14,0%, частота внематочных беременностей 5,0%, в группе В – 11,0% и 2,0% соответственно, и статистически не отличалась между группами (p3 > 0,05).

При изучении анамнеза основного заболевания (аденомиоз) установлено, что в исследуемых группах пациентки считают себя больной (время от появления симптомов заболевания), в среднем, в течение 3,26 ± 2,07 лет (Рисунок 4). Обращает на себя внимание достоверно большая длительность заболевания у пациенток группы В (3,96 ± 2,1 лет), чем у пациенток группы А (2,0 ± 1,3 лет) (p3 < 0,05).

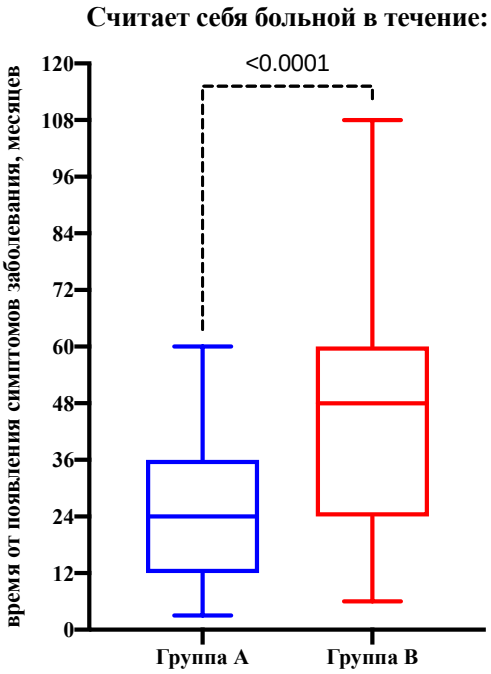


Рис. 4. Анамнез заболевания. Длительность заболевания.

При более глубоком изучении историй болезней пациенток, регулярно проходивших УЗИ органов малого таза (проанализированы имеющиеся данные выборки 25 пациенток из группы А и 25 пациенток из группы В), установлена длительность заболевания от момента, когда аденомиоз впервые был выявлен по данным УЗИ до проявления симптомов заболевания

Среди выборки пациенток группы А (N = 25) период времени от первичного выявления аденомиоза по данным УЗИ до появления симптомов заболевания составил 31,0 ± 16,0 месяцев, в то время, как среди выборки пациенток группы В (N = 25) период от первичного выявления аденомиоза I стадии по данным УЗИ до появления симптомов заболевания составил 35,0 ± 18,0 месяцев, что свидетельствует об отсутствии значимой разнице в периоде бессимптомного течения между исследуемыми группами (p = 0,06), (Таблица 10).

Таблица 10. **Анамнез заболевания. Период бессимптомного течения АМ**

Периоды, месяцев	Группа А (выборка, n = 25)	Группа В (выборка, n = 25)	P3 value
ОТ впервые выявленного аденомиоза I стадии по УЗИ – ДО появления симптомов заболевания	32,0 ± 16,0	35,0 ± 18,0	= 0,06

В ходе исследования проанализировали предшествующую медикаментозную терапию у больных аденомиозом:

В группе А медикаментозное лечение получали 68,9% пациенток. В группе В - 65,4% пациенток (p3 = 0,69). Статистически большее число пациенток группы В отметили отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта и/или неэффективность медикаментозного лечения (p3 < 0.001).

Симптоматическое лечение получали 36,0% пациенток группы А и 56,0% пациенток группы В. Следует отметить, что симптоматическое лечение значимо чаще получали пациентки с ДАМ III–IV стадии (группа В) (p3 = 0.0314), при этом достоверно большее число этих пациенток получали НПВС (p3 < 0.001), статистически значимой разницы в количестве пациенток, получавших гемостатические препараты между группами не отмечено (p3 = 0,15) (Таблица 11)

Таблица 11. **Предшествующая медикаментозная терапия**

	Группа А n = 31	Группа В n = 81	P3 value
Получали медикаментозное лечение:	31	53	0,69
Получали симптоматическую терапию:	16	45	**0.0314**
НПВС	8	41	**< 0.001**
гемостатические препараты	7	29	0,15
Получали гормональную терапию:	15	47	**< 0.001**
прогестагены	10	43	**0.0175**
комбинации прогестагенов с эстрогенами	8	22	0,66
агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ)	5	19	0,62
Использовали Левоноргестрел-ВМС	2	11	**0,04**
Отметили отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта/неэффективность медикаментозного лечения	19	49	**< 0.001**
Отмечали нежелательные побочные действия	9	27	0,53

Гормональную терапию, по сравнению с группой А, получали значимо большее число пациенток группы В (p3 < 0.001), следует также отметить, что данной группе пациенток достоверно чаще назначались синтетические препараты прогестерона (p3 = 0.0175). Число пациенток, использовавших левоноргестрел-

внутриматочные системы для лечения аденомиоза, статистически не отличалось между группами (p3 = 0,4; рисунок 5).

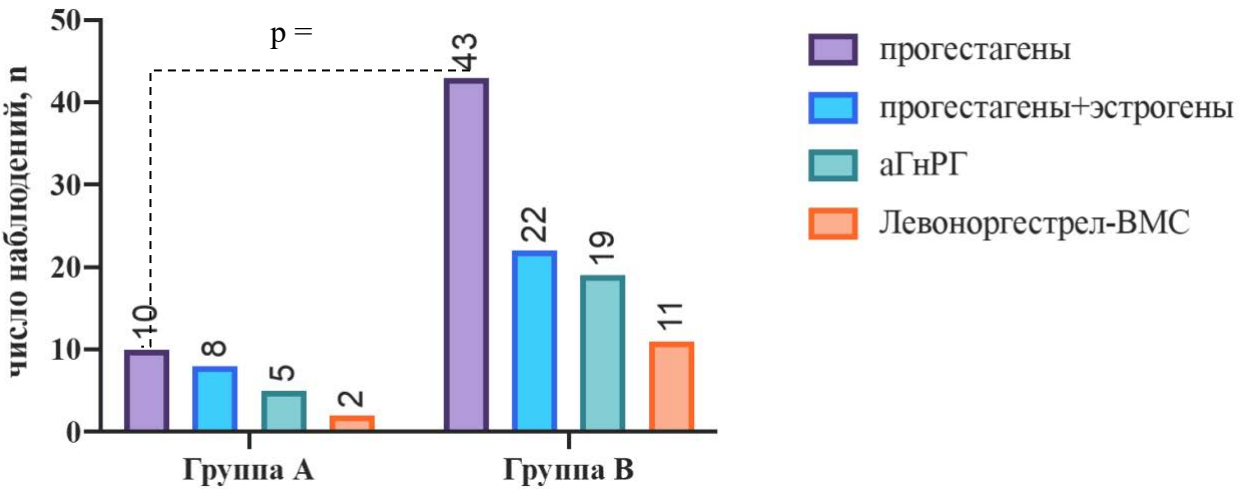


Рис. 5. Анамнез заболевания. Предшествующая гормональная терапия.

Следует отметить, что с контрацептивной целью в анамнезе ВМС использовали 10,0% пациенток группы контроля II, 16,0% пациенток группы А и 33,0% пациенток группы В. Определяется достоверно большее количество пациенток, использовавших ВМС с контрацептивной целью в группе В по сравнению с группой контроля II и группой А (p1 = 0,55: p2 = 0.048, p3 = 0.03).

Нами были проанализированы жалобы, которые предъявляли пациентки на момент поступления.

Больные основной группы (с УАМ и ДАМ III-IV стадии) предъявляли жалобы на: боли внизу живота (78,6%), обильные менструации (77,8%), болезненные менструации (65,9%), боли при половом акте (41,3%), отсутствие наступления беременности (31,0%), кровянистые выделения из влагалища, не связанные с менструациями (28,6%), кишечные симптомы (18,3%) (вздутие живота во время менструаций; запоры или диарея, связанные с менструациями, изменение частоты, формы и консистенции стула во время менструаций). Жалобы на беспричинную слабость предъявляло 17,5% больных. При этом отмечается значимо высокая частота жалоб на обильные менструации (p = 0.00175), кровянистые выделения из влагалища, не связанные с менструацией (p = 0.0159) и на кишечные симптомы (p = 0.0049) среди пациенток с ДАМ III-IV стадии (группы В), по сравнению с УАМ (Рисунок 6, таблица 12).

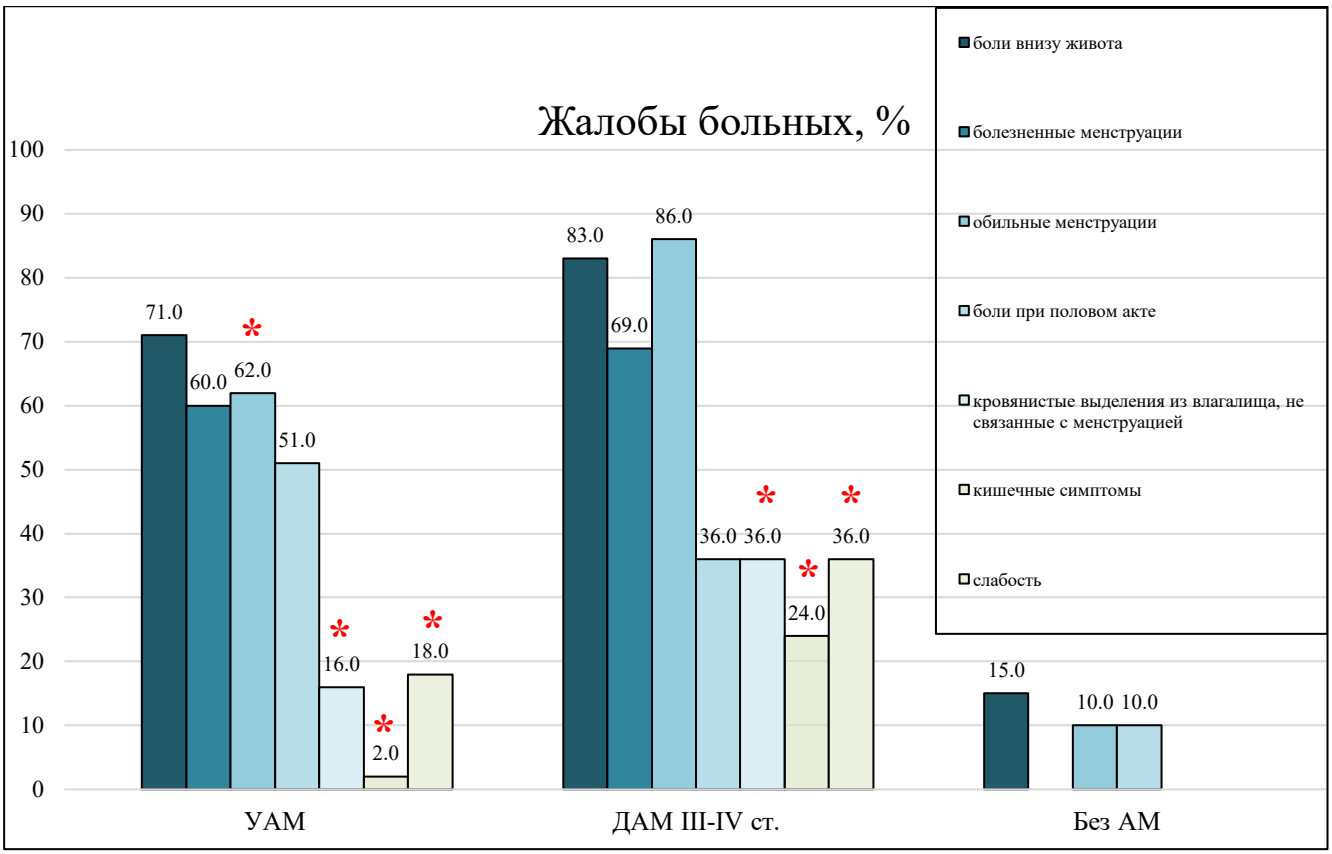


Рис. 6. Жалобы на момент поступления

Таблица 12. **Жалобы на момент поступления**

Жалобы на:	Группа А (n = 45)		Группа В (n = 81)		Р3 value
	%	n	%	n	
боли внизу живота	71,1	32	82,7	67	0,13
болезненные менструации	60	27	69,1	56	0,3
обильные менструации	62,2	28	86,4	70	**0.00175**
боли при половом акте	51,1	23	35,8	29	0,09
кровянистые выделения из влагалища, не связанные с менструацией	15,6	7	35,8	29	**0.0159**
кишечные симптомы	8,9	4	23,5	19	**0.0049**
отсутствие наступления беременности	31,0	14	30,9	25	0,97
слабость	11,1	5	21,0	17	0,161

Данные клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Снижение гемоглобина (< 120 г/л) в общем анализе крови выявлено у 57,1% пациенток (Рисунок 7). Нормальный уровень гемоглобина в группе А отмечен у 66,7% пациенток, в группе В у 29,6% (p < 0,001). Анемия легкой степени тяжести (Hb 91–120 г/л) наблюдалась у 33,3% пациенток группы А и у 50,6% пациенток из группы В (p = 0,06). Анемия средней степени тяжести (Hb 70–90 г/л) отмечена

только у пациенток из группы В (17,3%; p < 0,005). Анемия тяжелой степени (Hb < 70 г/л) – только у 2 пациенток из группы В (1,6%; p = 0,29). При снижении гемоглобина < 90 г/л, предоперационная подготовка включала внутривенное капельное введение 100мг железа (III) гидроксида с интервалом 1 день N = 2-3. Для коррекции анемии тяжелой степени дополнительно проводилась трансфузия эритроцитарной массы по индивидуальному подбору. Следует отметить, что все оперативные вмешательства проводились в условиях постоянного доступа к аутореинфузии эритроцитов, которая выполнялась по показаниям.

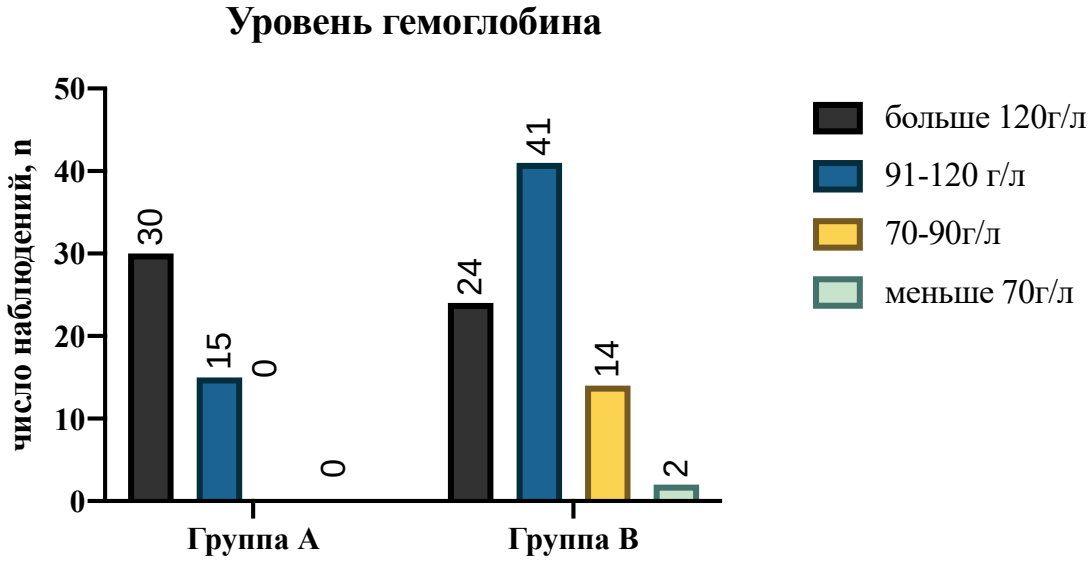


Рис. 7. Данные клинико-лабораторного обследования. Уровень гемоглобина

Все исследуемые пациентки прошли предоперационное ультразвуковое исследование органов малого таза. По сравнению с группой контроля II, в обеих группах исследования А и В определяется статистически значимое увеличение всех размеров матки (p1, p2 < 0.001). Следует отметить, что у пациенток группы В определяются достоверно большие размеры матки (длина, толщина, ширина) по сравнению с пациентками группы А (p3 < 0,001). Достоверных различий между группами в толщине эндометрия не выявлено (p1 = 0,93 p2 = 0,59, p3 = 0,36) (Таблица 13). При этом, по сравнению с контрольной группой II, и с группой А, у достоверно большего числа пациенток группы В определяется отклонение матки кзади (положение retroflexio) (p2 = 0.003, p3 = 0.019) (Таблица 13).

Таблица 13. **Данные УЗИ. Размеры матки**

	Группа контроля II (n = 20)	Группа А (n = 45)	Группа В (n = 81)	**p value A-II (p1)**	**p value B -II (p2)**	**p value A – B (p3)**
Длина	3,8 ±0,3	6,3±1,1	8,9±2,5	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Переднезадний размер (толщина), см	3,7 ±0,6	5,5±1,4	8,3±2,1	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Ширина, см	4,1 ±0,3	6,4±1,1	9,9±2,2	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Толщина эндометрия, мм	7,7 ±4,5	7,6 ±4,2	8,3 ±4	0,93	0,59	0,36
Положение матки anteflexio	15	27	31	0,24	0.003	0.019
Положение матки retroflexio	5	18	50	0,24	0.003	0.019

У 100,0% пациенток группы контроля II признаки аденомиоза по данным УЗИ отсутствовали. Поражение задней стенки матки отмечено у 33,3% пациенток группы А и у 56,8% пациенток группы В (p = 0.0116). Также определяется статистически значимое различие между группами при локализации аденомиоза по дну матки: в группе А - 22,7%, в группе В - 8,6% пациенток (p = 0.0325). Локализация аденомиоза по передней стенке матки обнаружена у 44,4% пациенток группы А и у 34,6% пациенток группы В (p = 0,27). Поражение матки при ДАМ III-IV стадии характеризуется значимо большими размерами по сравнению с УАМ (Таблица 14).

Таблица 14. **Данные УЗИ. Размеры аденомиозно-изменённого миометрия**

Размеры аденомиозно-изменённого миометрия, см (среднее значение):	Группа А	Группа В	P-value
Длина	3,6±0,7	6,1±1,6	< 0,001
Толщина	3,5±0,8	5,7±1,4	< 0,001
Ширина	3,1±0,9	5,9±1,4	< 0,001

Деформация полости достоверно чаще отмечалась у пациенток группы В (54,3%), чем у пациенток группы А (31,1%) ($p < 0,001$). Толщина эндометрия у пациенток группы А составила 7,4±4,2 мм, у пациенток группы В - 8,3±4 мм ($p = 0,26$). Спаечный процесс определялся у 20,0% пациенток группы А и у 33,0% пациенток группы В ($p = 0,11$). При изучении размеров и структуры яичников, маточных трубы, шейки матки особенностей и различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

3.4 Результаты оперативного лечения больных аденомиозом

Органосохраняющее лечение проводилось с применением следующих методик:

Пациенткам с узловым аденомиозом была проведена *аденомиоэктомия по стандартной методике* (**Группа А** - 45 пациенток).

Пациенткам с диффузными формами аденомиоза III–IV стадии с выраженными клиническими проявлениями без реализованной репродуктивной функции и пациенткам, желающим сохранить матку, была проведена аденомиоэктомия с последующей метропластикой (30 пациенток):

Лапароскопическая аденомиоэктомия с последующей метропластикой по авторской методике двух лоскутов «внахлест» (Патент RU2692732C1 от 2018.01.26) проводилась 15 пациенткам (**Подгруппа В1)**

Лапаротомическая аденомиоэктомия по методике Осада проводилась 15 пациенткам (**Подгруппа В2)**.

Радикальная операция проводилась в объеме *тотальной гистерэктомии с маточными трубами*. (**Подгруппа В3** – 51 пациентка). Показаниями к гистерэктомии являлись: наличие диффузной формы аденомиоза III–IV стадии с выраженными клиническими проявлениями дисменореи, диспареунии, снижении качества жизни при реализованной репродуктивной функции и согласии женщины на проведение радикальной операции.

Все пациентки, включенные в исследование, были пролечены в Хирургическом отделении ФГБУ НМИЦ Акушерства, гинекологии и перинатологии им В.И.Кулакова. Всем пациенткам выполнялась диагностическая

гистероскопия с последующей биопсией шейки матки и эндометрия для гистологического изучения. Все пациентки группы А и подгрупп В1 и В3 были прооперированы с использованием лапароскопического доступа. Ситуаций, требующих конверсии лапароскопического доступа, в исследуемых случаях не возникало. Все пациентки подгруппы В2 были прооперированы через лапаротомный доступ в соответствии с описанной выше техникой операции.

При наличии спаечного процесса выполнялся адгезиолизис, при наличии очагов эндометриоза выполняли их коагуляцию или иссечение. В ряде случае выполнялся компрессионный гемостаз путем наложения эластичных турникетов на шейку матки или проводилось временное клипирование маточных артерий. Аутореинфузия эритроцитов выполнялась по показаниям. Стремление к реализации репродуктивной функции и/или настойчивое желание женщины сохранить матку являлись определяющими факторами для проведения органосохраняющих операций, несмотря на показания к гистерэктомии в некоторых случаях. Операции выполнялись после соответствующей предоперационной подготовки, которая была одинакова в сравниваемых группах, кроме случаев, когда дополнительно производилась коррекция анемии по ранее описанной схеме. Операции проводились в условиях эндотрахеального наркоза после соответствующей премедикации, которая определялась врачом-анестезиологом и была одинакова у всех пациенток. При лапаротомном доступе применялось комбинированное обезболивание, включающее в себя эндотрахеальный наркоз и эпидуральную анестезию.

Среднее время операции в группе А составило 99±46 минут, в подгруппе В1 - 165±50 минут, в подгруппе В2 - 159±57 минут, в подгруппе В3 – 96±47 минут. При этом статистический анализ показал отсутствие значимого влияния проведения адгезиолизиса ($p = 0,26$) и коагуляции/иссечения очагов эндометриоза ($p = 0,11$) на длительность операции. Отмечено статистические значимое отличие в длительности операций между группой А и подгруппой В2 ($p < 0,05$), между подгруппами В1, В2 и В3 ($p < 0,05$). Следует отметить, что операции по авторской

методике и методике Осада (подгруппы В1 и В2) не имели значимых отличий по длительности ($p = 0,07$), однако требовали значимо больше времени для выполнения, по сравнению со стандартной аденомиоэктомией ($p < 0,05$).

Величина кровопотери была наименьшей в группе А и в подгруппе В3 и колебалась в пределах 161±100 мл и 170±101 мл соответственно ($p = 0,76$) и статистически значимо меньшей, чем в подгруппах В1 и В2 ($p < 0,05$). Методики В1 и В2 статистически не отличались ($p = 0,8$) по количеству кровопотери (420±249 мл и 407±231 мл соответственно). Следует отметить, что для большей объективности при оценке кровопотери объем проведенной реинфузии не учитывался.

Гемостаз путем наложения эластических турникетов на шейку матки (6 пациенток подгруппы В2) значимо снизил количество кровопотери (190±42 мл) ($p < 0,05$). Временное клипирование маточных артерий выполнялось 5 пациенткам подгруппы В1, при этом также отмечено значимое снижение кровопотери до 200±36 мл ($p < 0,05$). Следует отметить, применение этих методов гемостаза значимо не увеличивало длительность операции ($p = 0,09$).

Аппаратная интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов (ИРА) проводилась средствами Отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции (зав.отделом д. м. н. профессор Федорова Т. А.) при наличии показаний (субъективная оценка кровопотери – более 500 мл, сопутствующий анемический синдром, нестабильные показатели гемодинамики, оцениваемые в режиме реального времени). Свободную кровь аспирировали и с помощью аппарата Haemonetics CellSaver получали отмытые аутоэритроциты для последующей реинфузии. В исследуемых группах ИРА проводилась 26,6% пациенткам подгруппы В1 и 33,3% пациенткам подгруппы В2. Средний объем реинфузированных эритроцитов значимо не отличался между группами и составил 293 ± 67 мл с гематокритом 45–60% ($p = 0,98$).

Интраоперационно оценивали размеры и форму матки, толщину стенок, локализацию аденомиозного поражения.

У пациенток группы А интраоперационно выявили величину, соответствующую от 6 до 9 недель беременной матки (в среднем 7,2±0,96 недель). Величина матки у пациенток этой подгруппы была значимо меньше, чем у пациенток других подгрупп ($p < 0,05$). Величина матки у пациенток подгрупп В1, В2, В3 значимо не отличалась ($p > 0,05$) (Рисунок 8).

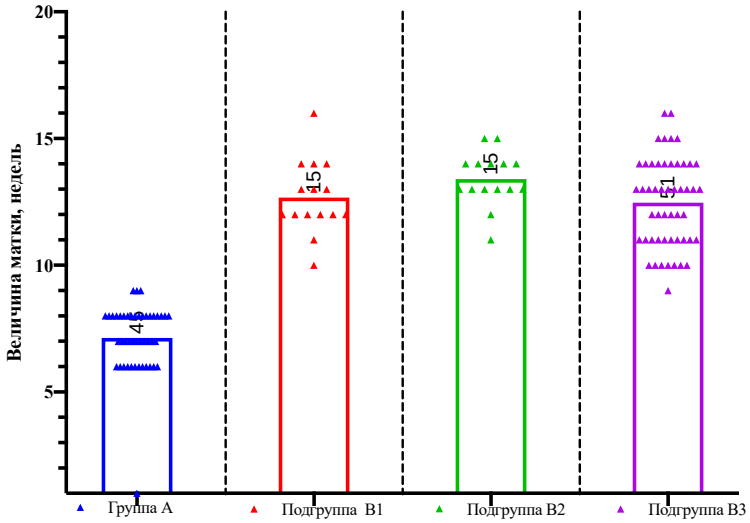


Рис. 8. Интраоперационная величина матки у исследуемых пациенток

Интраоперационно форму матки описывали как шаровидную (57,9%), круглую (25,4%) и грушевидную (16,7%). Матка круглой формы значимо чаще встречалась в группе А – 64,4% случаев ($p < 0,05$). В остальных группах значимо чаще описывали шаровидную форму матки ($p < 0,05$). В частоте встречаемости грушевидной формы матки между подгруппами отличий не выявлено ($p > 0,05$).

При выполнении органосохраняющих операций (группа А, подгруппы В1, В2), интраоперационно оценивали характеристики удаленного аденомиозного поражения. Для наибольшей объективности проводили сравнение между группой А (УАМ) и подгруппами В1 и В2 (ДАМ III–IV стадии), а также сравнивали подгруппы В1 и В2. Так, средние размеры удаленного аденомиозного поражения в группе А составили 3,9±1,1 см и были значимо меньше, чем в подгруппах В1 и В2 ($p < 0,001$). Размеры удаленного аденомиозного поражения в подгруппах В1 и В2

значимо не отличались (p = 0,9). Средняя масса удалённого аденомиозного поражения значимо не отличалась между подгруппами B1 и B2 (p = 0,49), но была значимо больше, чем в группе A (p < 0,05). Округлая форма поражения наблюдалась только в 37,7% случаях в группе A и не наблюдалась в подгруппах B1 и B2 (p < 0,001). В остальных случаях поражение имело неправильную форму, которая значимо чаще определялась в подгруппах B1 и B2 (p < 0,001). В подгруппах B1 и B2 во всех случаях отсутствовали четкие границы аденомиозного поражения, тогда как в группе A только в 17,8% случаев (p < 0,001). Обращает на себя внимание значимо более высокая частота встречаемости ячеистой структуры поражения и наличие кист с геморрагическим содержимым в очагах аденомиоза в подгруппах B1 и B2 (p < 0,001) (Таблица 15).

Таблица 15. **Интраоперационная характеристика аденомиозного поражения у исследуемых больных**

	Пациентки с УАМ	Пациентки с ДАМ III–IV стадии			
	Группа A (n = 45)	Подгруппа B1 (n = 15)	Подгруппа B2 (n = 15)	P value (AvsB1+B2)	P value (B1 vs B2)
Средние размеры аденомиозного поражения, см	3,9±1,1	7,9±2,1	7,8±2,3	< 0,001	0,9
Средняя масса удалённого аденомиозного поражения, г.	53±17	274±103	248±99	< 0,001	0,49
Округлая форма	17 (37,8%)	-	-	< 0,001	
Неправильная форма	28 (62,2%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	< 0,001	1
Отсутствие четких границ/размытые контуры поражения	8 (17,8%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	< 0,001	1
Плотная консистенция	35 (77,8%)	12 (80,0%)	11 (73,3%)	0,91	= 0,67
Ячеистая структура	5 (11,1%)	10 (66,7%)	13 (86,7%)	< 0,001	= 0,2
Волокнистая структура	7 (15,6%)	3 (20,0%)	3 (20,0%)	0,62	= 1
Наличие кист с геморрагическим содержимым	25 (55,6%)	14 (93,3%)	15 (100,0%)	< 0,001	= 0,31

При выполнении гистерэктомии (подгруппа В3) матка отсекалась от сводов единым блоком. Интраоперационно макроскопическая оценка аденомиозного поражения не проводилась. В соответствии с критериями исключения, у всех больных данной группы аденомиоз подтвержден гистологически.

По окончании операции, хирургам предлагалось оценить её техническую сложность от 1 до 10 баллов: «низкая» степени сложности от 1 до 3 баллов, «средняя» от 4 до 6 баллов, высокая от 7 до 10 баллов [15]. В большинстве случаев (68,9%) сложность операций в группе А была оценена как низкая: средняя сумма баллов при этом составила 3,0 ± 0,9 баллов. В подгруппе В1 – в 73,3% случаев сложность операции оценили как среднюю и в 26,7% - как высокую (средняя сумма баллов 6,1 ± 0,7), в подгруппе В2 средняя сумма баллов составила 6,3 ± 0,7 баллов, сложность операции как среднюю оценили в 53,3% случаев, как высокую – в 46,7%. Сложность операции в подгруппе В3 оценили как среднюю – в 94,1%, как низкую – 5,9% (средняя сумма баллов 4,5 ± 0,7) (Таблица 16).

Таблица 16. **Субъективная оценка технической сложности операции хирургами**

Сложность	Группа А	Подгруппа В1	Подгруппа В2	Подгруппа В3
Низкая	68,9% (31/45)	-	-	5,9% (3/51)
Средняя	31,1% (14/45)	73,3% (11/15)	53,3% (8/15)	94,1% (48/51)
Высокая	-	26,7% (4/15)	46,7% (7/15)	-

Согласно полученным данным, стандартная лапароскопическая аденомиоэктомия (Группа А) технически менее сложна, чем лапароскопическая гистерэктомия (подгруппа В3) ($p < 0,05$), при этом операции по авторской методике и методике Осада (подгруппа В1 и В2) являются технически более сложными операциями ($p < 0,05$). Следует отметить отсутствие статистически значимой разницы в технической сложности операций по субъективной оценке хирургов в подгруппах В1 и В2 ($p = 0,35$).

После операции и окончания наркоза все больные находились под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии от 2 до 6 часов (время наблюдения между подгруппами значимо не различалось, $p > 0,05$).

Активизация больных проводилась после перевода в профильное отделение. Начало активизации основывалось на данных пульсометрии, сфигмоманометрии и субъективных ощущениях больных. Больным предлагалось присесть, встать и пройти несколько шагов с поддержкой врача. После чего, как правило, пациентки самостоятельно выполняли данные действия и увеличивали протяженность и длительность ходьбы.

Дополнительно, начиная с 1 суток после операции, все пациентки проходили физиотерапевтическое лечение (осуществлялось врачами Гинекологического отделения восстановительного отделения Центра, зав.отд. д. м. н. Ипатова М. В.) в рамках I этапа медицинской реабилитации с применением магнитотерапии и лечебной физкультуры. При выписке, все прооперированные пациентки также получали рекомендации от врачей отделения восстановительного отделения по дальнейшему продолжению реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах.

Среднее время начала активизации у пациенток группы А колебалось в интервале 7,1 ± 1,2 часов, подгруппы В1– 6,7±1,7 часов, подгруппы В2 – 13,1 ± 2,7 часов, подгруппы В3 составило 6,5 ± 1 часов. Отмечается значимо большее время начала активизации у пациенток подгруппы В2 ($p < 0,001$), в то время как между группой А, подгруппами В1 и В3 статистически значимой разницы нет ($p > 0,05$; рисунок 9).

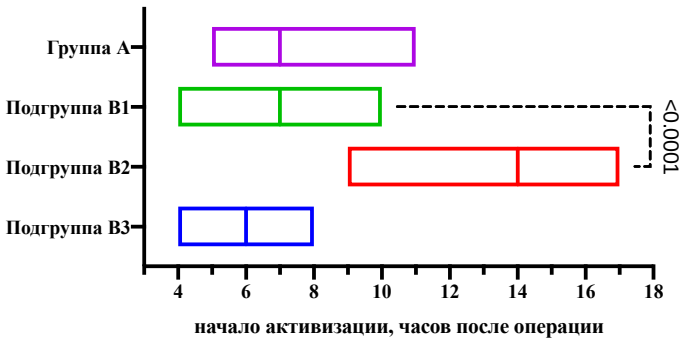


Рис. 9. Время начала активизации после операции.

Всем пациенткам в первые 1–2 послеоперационные сутки проводилось обезболивание путем внутримышечных инъекций нестероидных противовоспалительных препаратов с последующим переводом на пероральные

или перректальные препараты той же фармацевтической группы. Применение наркотических анальгетиков не потребовалось ни одной пациентке.

Профилактика тромбоэмболических осложнений проводилась всем пациенткам путем введения профилактических доз низкомолекулярного гепарина через 12 часов после операции и далее каждые 24 часа вплоть до выписки из стационара. Назначение препаратов проводилось под тщательным контролем за показателями гемостазиограммы. Компрессионный трикотаж (чулки, эластичные бинты) нижних конечностей больные надевали непосредственно перед операцией, находились в нём во время операции и в течение всего послеоперационного периода.

Антибиотикопрофилактика проводилась всем пациенткам интраоперационно, с учетом аллергологического анамнеза, а также в течение 3–6 дней в послеоперационном периоде, в зависимости от данных термометрии и результатов клинико-лабораторных обследований. Ни одной пациентке из исследуемых не потребовалась замена схемы антибиотикотерапии.

Гипертермия (до 38,1°С) на 1–3 сутки в послеоперационном периоде отмечалась у 22,2% пациенток группы А; 20,0% пациенток подгруппы В1; 26,6% пациенток подгруппы В2 и 17,6% пациенток группы В3, и самостоятельно разрешалась к 4–5 суткам, без значимых отличий между группами ($p = 0,46$).

При оценке биохимических анализов крови обращало на себя внимание повышение уровня С- реактивного белка на 2 сутки после операции с тенденцией к снижению на 3–5 послеоперационные сутки. Динамика этого показателя не имела значимых отличий между подгруппами ($p = 0,67$). В показателях общего анализа мочи клинически и статистически значимых отклонений от референсных значений не выявлено. В клиническом анализе крови наблюдалось повышение уровня лейкоцитов, СОЭ и сдвиг лейкограммы влево в первые 1–3 послеоперационные сутки с последующей тенденцией к референсным значениям. Значимых отличий в динамике этих показателей между подгруппами не выявлено ($p > 0,05$). При оценке динамики уровня гемоглобина – наблюдалась положительная тенденция к его повышению во всех подгруппах. Ни у одной пациентки в послеоперационном

периоде не был зафиксирован уровень гемоглобина < 91 г/л. Пациентки с сопутствующей анемией при выписке получили рекомендации продолжить лечение у терапевта по месту жительства.

УЗИ в послеоперационном периоде проводилось 8,9% пациенткам группы А; 13,3% пациенткам подгруппы В1; 13,3% пациенткам подгруппы В2 и 5,8% пациенткам группы В3 при подозрении на наличие свободной жидкости в области малого таза, которые по данным исследований не подтвердились ни в одном случае. Значимых отличий между подгруппами в частоте назначения послеоперационного УЗИ не отмечено (p = 0,42).

Обработка швов осуществлялась ежедневно путем обработки краёв ран раствором антисептика и смены повязок. Во всех случаях в группе А, подгруппах В1 и В3 заживление проходило первичным натяжением. Швы с кожи снимались на амбулаторном этапе по месту жительства. У 1 пациентки подгруппы В2 на 4 день отмечено нагноение послеоперационной раны, что потребовало ревизии раны, снятия 2 кожных швов и вторичной хирургической обработки, долечивание данной пациентки проводилось на амбулаторном этапе.

Количество проведенных койко-дней в стационаре было наименьшим в подгруппе В3 (2,8±0,7 койко-дней) и значимо меньшим по сравнению с группой А (3,6±0,7 койко-дней), В1 (4,0±0,7 койко-дней), В2 (p < 0,05). Пациентки подгруппы В2 значимо дольше (6,7±1 койко-дней) находились в стационаре после операции по сравнению с другими подгруппами (p < 0,001). Следует отметить отсутствие статистически значимой разницы в количестве послеоперационных койко-дней между группой А и подгруппой В1 (p = 0,07; рисунок 10).

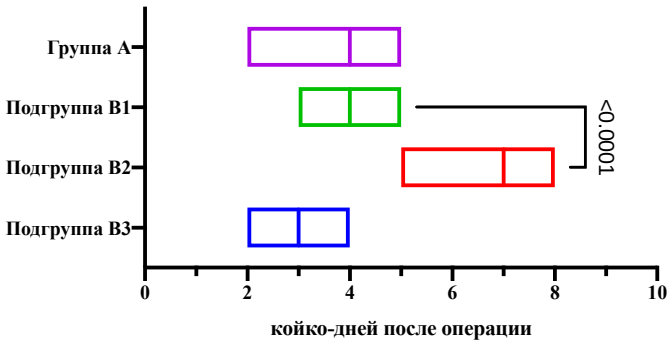


Рис. 10. Количество койко-дней после операции

При изучении результатов гистологических исследований полученного материала от прооперированных больных, обнаружены следующие данные:

У пациенток группы А (присланный материал – узлы аденомиоза) в 46,7% определяется очаговая форма аденомиоза, в 42,2% определяется узловая форма аденомиоза, у оставшихся 11,1% определятся диффузная форма аденомиоза. У пациенток подгруппы В1 (присланный материал – узлы аденомиоза) в 86,7% определяется диффузно-узловая форма аденомиоза, в 13,3% - диффузная форма аденомиоза. В подгруппе В2 (присланный материал – узлы аденомиоза) диффузно-узловая форма аденомиоза определяется в 93,3% случаев, диффузная форма – в 6,7% случаев. В подгруппе В3 (присланный материал - матка с придатками) диффузный аденомиоз тела матки обнаружен в 45,1% случаев, диффузно-узловой аденомиоз (51,0%) и узловая форма (3,9%). Следует отметить, что в 62,7% случаев выявлено прорастание эндометриоидных гетеротопий в серозную оболочку матки (Таблица 17).

Таблица 17. **Данные гистологического исследования. Форма аденомиоза в исследуемом материале**

	Очаговая форма аденомиоза, % (n)	Узловая форма аденомиоза, % (n)	Диффузная форма аденомиоза, % (n)	Диффузно-узловая форма аденомиоза, % (n)	P value
Группа А (n = 45)	46,7% (21)	42,2% (19)	11,1% (5)	-	< 0,05
Подгруппа В1 (n = 15)	-	-	13,3% (2)	86,7% (13)	< 0,05
Подгруппа В2 (n = 15)	-	-	6,7% (1)	93,3% (14)	< 0,05
Подгруппа В3 (n = 51)	-	3,9% (2)	45,1% (23)	51,0% (26)	< 0,05
В1, В2, В3 (n = 81)		2,5% (2)	32,0% (26)	65,4% (53)	< 0,05

Очаги эндометриоза, которые дополнительно иссекались в ходе операций, представляют собой фрагменты фиброзной ткани с элементами эндометриоидных гетеротопий (очаги ретроцервикального эндометриоза, эндометриоза крестцово-маточных связок, брюшины малого таза).

Всем пациенткам, которым были проведены органосохраняющие операции, назначались агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в депонированной форме (гозерелина ацетат) для подкожного введения каждые 28 дней. Длительность курса для пациенток с УАМ: 3–4 инъекции, для пациенток с ДАМ III–IV стадии – 6 инъекций. Выбор аГнРГ в качестве противорецидивной терапии после операции основывался на опыте отечественных и зарубежных коллег[19, 25, 78, 101, 155], препараты назначались в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения по эндометриозу 2020 года (Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента).

Рекомендации после выписки включали проведение УЗИ исследования органов малого таза через 6 месяцев после операции всем прооперированным пациенткам (в том числе тем, кому была проведена гистерэктомия – для оценки состояния яичников). Сообщений о рецидиве аденомиоза (по данным УЗИ) от пациенток, которым были проведены органосохраняющие операции, не поступало. Пациенткам, которым проводилась операция по предложенной нами методике, через 8–12 месяцев после операции выполняли МРТ органов малого таза с контрастированием для оценки состоятельности рубца и влияния операции на состояние матки, результаты этих исследований представлены в соответствующей главе данной работы.

3.5 Сравнительный анализ эффективности авторской методики операции в улучшении симптомов аденомиоза

При хирургическом лечении аденомиоза является важным не только удаление аденомиозного поражения, но и восстановление качества жизни пациенток после операции, уменьшение болевого синдрома и тяжести менструальных кровотечений.

В соответствии с задачами исследования, мы оценили выраженность болевого синдрома, тяжесть менструальных кровотечений, качество жизни пациенток до и после операции и сравнили эффективность различных оперативных методик лечения аденомиоза в улучшении состояния больных.

В данной работе мы оценили интенсивность болевого синдрома (по ВАШ), связанного с аденомиозом, у всех исследуемых пациенток и проследили влияние оперативного лечения на его выраженность. Исследование проводилось на момент поступления, при выписке из стационара и через 6 и 12 месяцев после операции.

Интенсивность болевого синдрома до операции у пациенток с ДАМ III–IV стадии (Группа В) составила 7,95 ± 1,18 баллов и была значимо выше, чем у пациенток с УАМ (Группа А), где среднее значение составило 3,98 ± 1,07 баллов по шкале ВАШ ($p < 0,05$). Выраженность болевого синдрома до и после операции сравнивали в подгруппах в соответствии с проводимой методикой оперативного лечения.

На момент выписки у больных группы А, по сравнению с дооперационным периодом, отмечается значимое снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ, которая в среднем составляет 2,06±0,78 баллов, ($p < 0,05$). Через 6 месяцев после операции интенсивность болевого синдрома значимо ниже, чем при выписке (1,48±0,79 баллов) ($p < 0,05$). Выраженность болевого синдрома через 12 месяцев значимо ниже, чем до операции (1,56±0,94 балла) ($p < 0,05$), однако значимо не отличается по сравнению с данными, полученными через 6 месяцев ($p = 0,72$). Следует отметить, что через 12 месяцев после операции 6,7% пациенток отметили рецидив боли с прежней интенсивностью, тогда как полное купирование болевого синдрома отметили 8,9% больных (Рисунок 11).

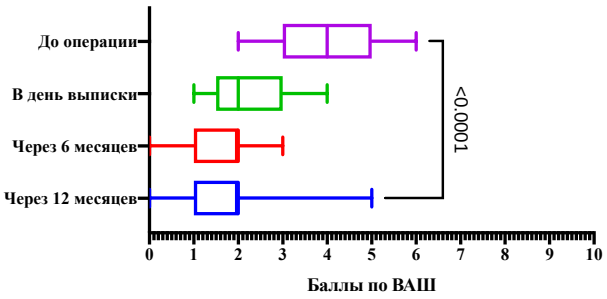


Рис. 11. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ у пациенток группы А до и после операции

Интенсивность болевого синдрома у пациенток Подгруппы В1 до операции составила в среднем 8,3±1,0 баллов, которая значимо снизилась при выписке до 2,53±0,74 балла ($p < 0,001$). Через 6 и 12 месяцев интенсивность боли была также значимо ниже, чем до операции и колебалась в интервале 2,0±0,93 балла и 1,5±1,2 балла соответственно ($p < 0,001$). Значимой разницы между выраженностью болевого синдрома через 6 месяцев, по сравнению с данными на момент выписки, не отмечено ($p = 0,14$). Интенсивность болевого синдрома через 12 месяцев была значимо ниже, чем на момент выписки ($p < 0,005$), при этом полное купирование болевого синдрома зарегистрировано у 27,0% пациенток. Ни одна пациентка не отметила рецидива болевого синдрома прежней интенсивности (Рисунок 12).

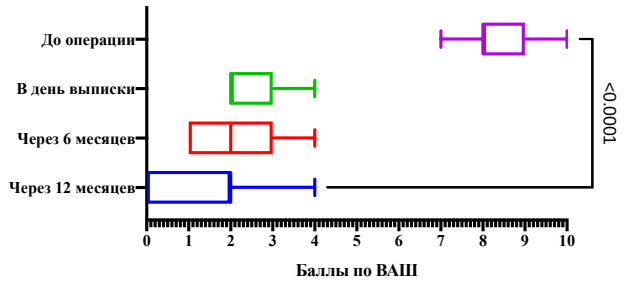


Рис. 12. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ у пациенток Подгруппы В1 до и после операции

У пациенток подгруппы В2 интенсивность болевого синдрома до операции составляла в среднем 8,1±1,0 баллов. На момент выписки отмечено значимое снижение интенсивности боли до 2,3±1,3 балла ($p < 0,05$). Через 6 месяцев отсутствует значимая разница с данными на момент выписки (1,87±0,64 балла) ($p = 0,22$). Через 12 месяцев интенсивность болевого синдрома значимо ниже, чем на

момент выписки (1,3±1,2 балла) ($p < 0,005$). Через 6 и 12 месяцев интенсивность болевого синдрома значимо ниже, чем до операции ($p < 0,005$). У 20,0% пациенток через 12 месяцев после операции болевой синдром полностью отсутствовал, рецидива болевого синдрома прежней интенсивности ни одна пациентка не отметила (Рисунок 13).

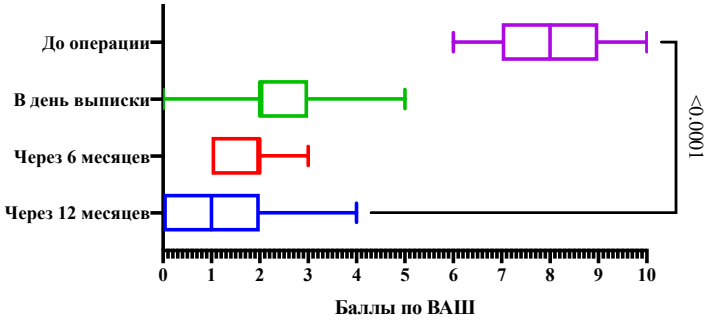


Рис. 13. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ у пациенток Подгруппы В2 до и после операции

Средняя интенсивность болевого синдрома у пациенток подгруппы В3 до операции составила 7,8±1,3 балла. При выписке отмечается значимое снижение интенсивности болевого синдрома до 2,19±1,46 баллов ($p < 0,05$). Интенсивность болевого синдрома через 6 месяцев составила 1,45±1,3 балла, через 12 месяцев – 0,75±1,0 баллов, и была значимо ниже, чем до операции и на момент выписки ($p < 0,05$). Через 12 месяцев после операции у 52,9% пациенток сохранялись боли низкой интенсивности от 1 до 4 баллов по ВАШ, несмотря на отсутствие матки, что также отмечено и в ряде других исследований [49, 54, 55]. У 47,1% через 12 месяцев после операции болевой синдром полностью купировался. (Рисунок 14).

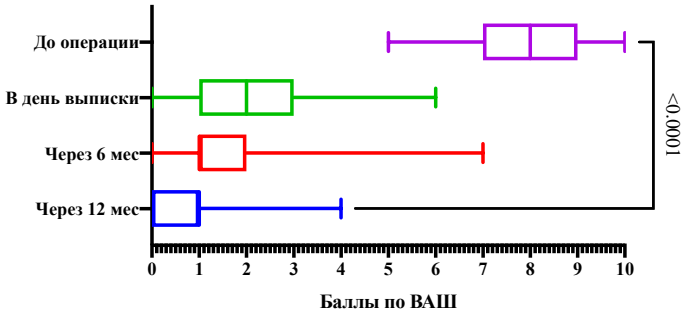


Рис. 14. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ у пациенток подгруппы В3 до и после операции

При сравнении эффективности авторской методики и других методик оперативного лечения аденомиоза, отмечаются схожие результаты в роли предложенной нами операции по снижению интенсивности болевого синдрома (Таблица 18).

Таблица 18. **Сравнительный анализ эффективности предложенной методике лапароскопической аденомиоэктомии с последующей метропластикой в уменьшении болевого синдрома по сравнению с другими методиками оперативного лечения аденомиоза**

	Г р у п п а А	Подгруппа В1	P value	Подгруппа В1	Подгруппа В2	P value	Подгруппа В3	Подгруппа В1	P value
До операции	3,98 ± 1,07	8,3±0,98	< 0,05	8,1±1,0	8,3±0,98	0,52	7,8±1,3	8,3±0,98	0 , 1 1
На момент выписки	2,06±0,78	2,53±0,74	0,18	2,3±1,3	2,53±0,74	0,64	2,19±1,46	2,53±0,74	0 , 3 2
Через 6 месяцев после операции	1,48±0,79	2,0±0,93	0,1	1,87±0,64	2,0±0,93	0,72	1,45±1,3	2,0±0,93	0 , 0 7
Через 12 месяцев после операции	1,56±0,94	1,5±1,2	0,74	1,3±1,2	1,5±1,2	0,54	0,59±0,6	1,5±1,2	< 0,05
Рецидив болевого синдрома прежней интенсивности	6,7% (3/45)	0	< 0,05	-	-		-	-	
Полное купирование болей	8,9% (4/45)	27,0% (4/15)	0,08	20,0% (3/15)	27,0% (4/15)	0,67	47,1% (24/51)	27,0% (4/15)	0 , 1 6

Обращает внимание значимо меньшая частота рецидивов болевого синдрома прежней интенсивности по сравнению со стандартной аденомиоэктомией ($p < 0,05$). При этом, по сравнению со стандартной аденомиоэктомией, происходит более значимое снижение интенсивности болевого синдрома по сравнению с исходным значением. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности предложенной нами операции в уменьшении интенсивности болевого синдрома, которое сохраняется на протяжении всего послеоперационного наблюдения.

Мы провели оценку тяжести менструальной кровопотери (по шкале PBAC) у всех исследуемых пациенток до операции и через 12 месяцев после операции у тех пациенток, которым было выполнено органосохраняющее лечение. Оценка через 6 месяцев после операции не проводилась, учитывая назначение аГнРГ в послеоперационном периоде. Среднее значение баллов по шкале PBAC у пациенток с УАМ (Группа А) составило 79,6±20,7 баллов, у большинства из них (89,0%) менструальная кровопотеря была умеренной. У пациенток с ДАМ III–IV стадии (Группа В) среднее значение баллов составило 151,8±37,9 и было значимо выше, чем у пациенток 1 группы ($p > 0,05$). У 90,0% из них сумма баллов по шкале PBAC была больше 100, что соответствовало тяжелым менструальным кровотечениям (Рисунок 15).

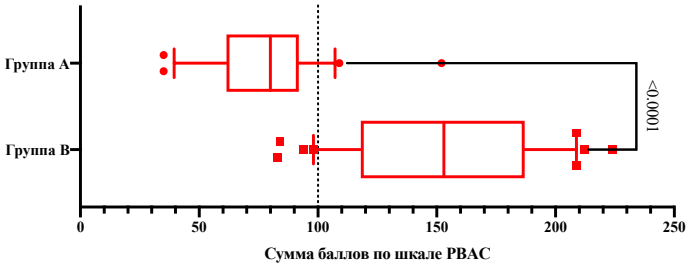


Рис. 15. Тяжесть менструальной кровопотери по шкале PBAC у исследуемых пациенток до операции

У больных группы А значение средней суммы по шкале PBAC до операции составляло 79,6±20,7 баллов. У 11,0% пациенток до операции отмечались меноррагии с суммой баллов больше 100, которые сохранялись у 40,0% через 12 месяцев после операции. Отмечено отсутствие значимого влияния операции на величину менструальной кровопотери: через 12 месяцев после операции средняя сумма по шкале PBAC составляла 75,2±15,4 балла ($p = 0,2$; рисунок 16).

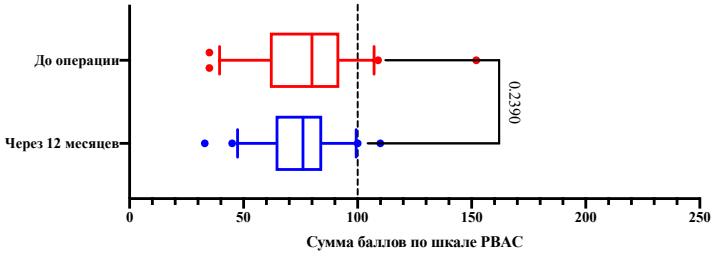


Рис. 16. Тяжесть менструальной кровопотери у пациенток группы А по шкале PBAC до и после операции

Средняя сумма по шкале PBAC у пациенток подгруппы B1 до операции составляла 166,4±28,7 баллов. Через 12 месяцев после операции отмечается значимое уменьшение величины менструальной кровопотери до нормальных показателей (в среднем 81,4±20,2 балла) ($p < 0,05$). У 20,0% пациенток данной группы через 12 месяцев сохранялись меноррагии (104, 110, 121 балл), однако у значимо большего числа пациенток (80,0%) этот симптом отсутствует ($p < 0,05$; рисунок 17).

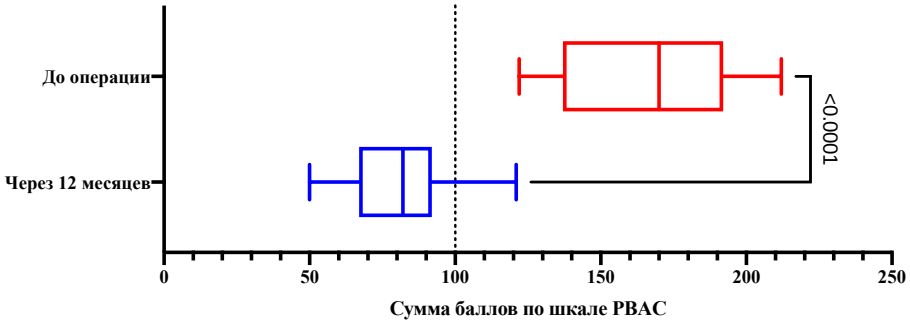


Рис. 17. Тяжесть менструальной кровопотери у пациенток Подгруппы B1 по шкале PBAC до и после операции

До операции у пациенток подгруппы B2 средняя сумма по шкале PBAC составляла 159,5±38,3 балла. Через 12 месяцев после операции отмечается значимое снижение средней суммы до 81,2±16,8 баллов ($p < 0,05$). Через 12 месяцев после операции у 20,0% пациенток сохраняются меноррагии (100, 102 и 109 баллов), у 80,0% - меноррагии не зарегистрированы ($p < 0,05$; рисунок 18).

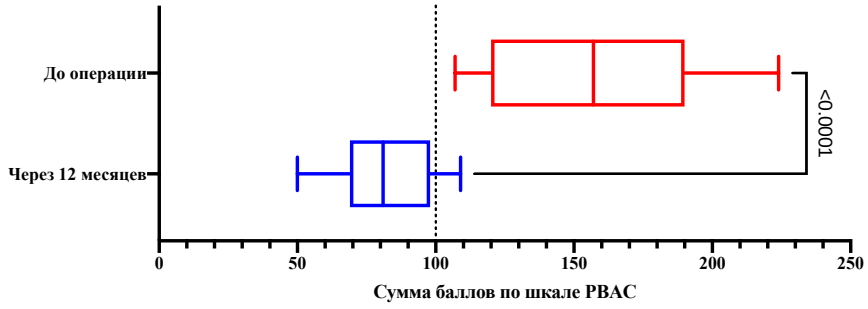


Рис. 18. Тяжесть менструальной кровопотери у пациенток Подгруппы B2 по шкале PBAC до и после операции

3.6 Качество жизни пациенток с узловым аденомиозом и диффузным аденомиозом III–IV стадии. Сравнительный анализ эффективности различных методик оперативного лечения аденомиоза для улучшения качества жизни больных

Нами проводилась оценка качества жизни пациенток за 1 месяц до операции (после первичного обращения в консультативно-диагностическое отделение Центра и определения показаний к оперативному лечению, а также через 6 и 12 месяцев после проведенной операции). Для анкетирования мы перевели на русский язык опросник EHP-5+6 и предложили его пациенткам для заполнения (Таблицы 19, 20).

Таблица 19. **Опросник EHP 5+6**

Часть 1. За последние 4 недели из-за симптомов эндометриоза как часто…					
	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
1) Вам было трудно ходить из-за боли?					
2) Вам казалось, что болезнь управляет вашей жизнью?					
3) У Вас были перепады настроения?					
4) Вам казалось, что окружающие люди не понимают Ваших переживаний по поводу болезни?					
5) Вам казалось, что из-за болезни ваша внешность изменилась?					
Часть 2. За последние 4 недели из-за симптомов эндометриоза как часто…					
	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
A) Из-за боли Вы не могли выполнять свои обязанности на работе? Вопрос не имеет ко мне отношения					
B) Вам было трудно ухаживать за своими детьми? Вопрос не имеет ко мне отношения					
C) Вы испытывали переживания перед половым актом из-за боли? Вопрос не имеет ко мне отношения					
D) Вам казалось, будто врачи считают, что Вы «выдумали болезнь»? Вопрос не имеет ко мне отношения					
E) Вы чувствовали разочарование, из-за того, что лечение не помогает? Вопрос не имеет ко мне отношения					
F) Вы чувствовали себя подавленное из-за того, что не можете иметь детей (еще детей)? Вопрос не имеет ко мне отношения					

Таблица 20. **Интерпретация анкеты EHP-5+6**

Номер вопроса	Вопрос	Контролируемая сфера качества жизни
Базовая часть		
1	Вам было трудно ходить из-за боли?	Боль
2	Вам казалось, что болезнь управляет вашей жизнью?	Сила воли/бессилие
3	У Вас были перепады настроения?	Эмоциональное благополучие
4	Вам казалось, что окружающие люди не понимают Ваших переживаний по поводу болезни?	Социальное благополучие
5	Вам казалось, что из-за болезни ваша внешность изменилась?	Самооценка
Модульная часть		
A	Из-за боли Вы не могли выполнять свои обязанности на работе?	Работоспособность
B	Вам было трудно ухаживать за своими детьми?	Взаимоотношения с детьми
C	Вы испытывали переживания перед половым актом из-за боли?	Половая жизнь
D	Вам казалось, будто врачи считают, что Вы «выдумали болезнь»?	Взаимоотношения с врачами
E	Вы чувствовали разочарование, из-за того, что лечение не помогает?	Переживания по поводу эффективности лечения
F	Вы чувствовали себя подавленное из-за того, что не можете иметь детей (еще детей)?	Бесплодие

Анкетирование прошли все пациентки, вошедшие в исследование. Дооперационное анкетирование проводилось по группам в соответствии со степенью тяжести аденомиоза (группа А пациентки с УАМ, N = 45; группа В – пациентки ДАМ III–IV стадии, N = 81; таблица 21).

Таблица 21. **Качество жизни исследуемых пациенток с аденомиозом до операции**

	Контролируемая сфера качества жизни	Группа А (N = 45)	Группа В (N = 81)	P value
		0 – полное благополучие, 4 – максимальная неудовлетворенность		
1	Боль	1,7±0,5	3,2±0,6	< 0,05
2	Сила воли/бессилие	0,9±0,7	3,0±0,9	< 0,05
3	Эмоциональное благополучие	0,8±0,7	1,7±1,1	< 0,05
4	Социальное благополучие	0,8±0,7	1,3±0,7	< 0,05
5	Самооценка	0,3±0,4	2,5±0,7	< 0,05
A	Работоспособность	0,5±0,5	2,7±0,7	< 0,05
B	Взаимоотношения с детьми	1,0±0,7	1,3±0,8	0,04
	Число пациенток, пропустивших вопрос, n	*8*	*11*	
C	Половая жизнь	2,6±0,8	2,4±0,6	0,11
D	Взаимоотношения с врачами	0,5±0,6	0,5±0,6	0,63
E	Переживания по поводу эффективности предшествующего лечения	2,4±0,8	2,6±0,6	0,08
	Число пациенток, пропустивших вопрос, n	*14*	*28*	
F	Бесплодие	0,8±0,7	2,9±0,9	< 0,05

По результатам предоперационного анкетирования среди пациенток с УАМ (Группа А) качество жизни было снижено из-за боли (средний показатель 1,7±0,5 из 4,0), проблем в половой жизни (средний показатель 2,6±0,8 из 4,0), переживаний по поводу эффективности предшествующего лечения (средний показатель 2,4±0,8 из 4,0). У пациенток с ДАМ III-IV стадии (Группа В) зафиксировано наибольшее ухудшение качества жизни из-за боли (средний показатель 3,2±0,6 из 4,0), из-за переживаний по поводу собственного бессилия (средний показатель 3,0±0,9 из 4,0), снижения самооценки (средний показатель 2,5±0,7 из 4,0), ухудшения работоспособности (средний показатель 2,7±0,7 из 4,0), проблем в половой жизни (средний показатель 2,4±0,6 из 4,0), переживаний по поводу эффективности предшествующего лечения (средний показатель 2,6±0,6 из 4,0), бесплодия (средний показатель 2,9±0,9 из 4,0). По сравнению с пациентками Группы А, у пациенток Группы В отмечено значимое ухудшение качества жизни из-за боли, чувства собственного бессилия, эмоционального неблагополучия, снижения самооценки, ухудшения работоспособности, бесплодия ($p < 0,05$). Статистически значимой разницы между группами в таких сферах качества жизни как взаимоотношения с детьми, с врачами, в половой жизни и переживании по поводу эффективности предшествующего лечения не выявлено ($p > 0,05$).

Послеоперационное анкетирование через 6 и 12 месяцев после операции прошли 100,0% пациенток, включенных в исследование. Влияние операционного лечения на качество жизни оценивали по подгруппам в соответствии с методикой проведенной операции. Нами были получены следующие результаты:

Среди пациенток с узловым аденомиозом, которым была выполнена стандартная лапароскопическая аденомиоэктомия (группа А), статистически значимое улучшение качества жизни через 6 месяцев после операции зафиксировано в следующих сферах оценки качества жизни: боль, сила воли/бессилие, социальное благополучие, работоспособность, взаимоотношения с детьми, половая жизнь, переживания по поводу эффективности предшествующего лечения, бесплодие ($p < 0,05$). Следует отметить отсутствие статистически значимых различий в уровне качества жизни, а также ухудшения в указанных

сферах через 12 месяцев (p > 0,05). При этом, отмечается значимо лучший показатель в сфере «переживание по поводу эффективности предшествующего лечения» через 12 месяцев, по сравнению с результатами, полученными через 6 месяцев после операции (p < 0,05). Не выявлено значимого влияния операции на следующие сферы: эмоциональное благополучие, самооценка, взаимоотношения с врачами (p > 0,05; таблица 22).

Таблица 22. **Качество жизни пациенток группы А до и после операции**

	Изучаемая сфера качества жизни	До операции	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P value: до операции и через 6 месяцев после операции	P value: до операции и через 12 месяцев после операции	P value: через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции
Базовая часть							
1	Боль	1,7±0,5	0,6±0,31	0,61±0,37	< 0,05	< 0,05	0,32
2	Сила воли/бессилие	0,9±0,8	0,51±0,5	0,42±0,54	< 0,05	< 0,05	0,49
3	Эмоциональное благополучие	0,82±0,71	0,7±0,58	0,8±0,6	0,41	1	0,41
4	Социальное благополучие	0,84±0,71	0,46±0,5	0,36±0,5	< 0,05	< 0,05	0,36
5	Самооценка	0,27±0,45	0,2±0,4	0,22±0,42	0,46	0,62	0,8
Модульная часть							
A	Работоспособность	0,49±0,5	0,18±0,4	0,13±0,34	< 0,05	< 0,05	0,61
B	Взаимоотношения с детьми Ответили 37/45	0,95±0,74	0,6±0,64	0,41±0,49	< 0,05	< 0,05	0,2
C	Половая жизнь	2,6±0,8	0,6±0,5	0,46±0,5	< 0,05	< 0,05	0,29
D	Взаимоотношения с врачами	0,46±0,6	0,3±0,5	0,1±0,131	0,12	< 0,05	0,04
E	Переживания по поводу эффективности предшествующего лечения До операции ответили 31/45, после операции – 45/45	2,4±0,8	0,91±0,63	0,48±0,5	< 0,05	< 0,05	< 0,05
F	Бесплодие	0,82±0,68	0,44±0,5	0,24±0,44	< 0,05	< 0,05	0,08

Среди пациенток с диффузным аденомиозом III-IV стадии, которым была выполнена операция по авторской методике (Подгруппа B1), через 6 месяцев после операции отмечается улучшение в почти во всех исследуемых сферах качества жизни: боль, сила воли/бессилие, эмоциональное благополучие, социально благополучие, самооценка, работоспособность, взаимоотношения с детьми, половая жизнь, переживания по поводу эффективности предшествующего лечения, бесплодие (p < 0,05). По сравнению с результатами, полученными через 6 месяцев после операции, анкетирование через 12 месяцев демонстрирует отсутствие ухудшения качества жизни в указанных сферах (p > 0,05). При оценке сферы «взаимоотношения с врачами», по сравнению с результатами до операции, через 6

и 12 месяцев отсутствует статистически значимая разница (p = 0,06; p = 0,15, соответственно; таблица 23).

Таблица 23. **Качество жизни пациенток Подгруппы B1 до и после операции**

	Изучаемая сфера качества жизни	До операции	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P value: до операции и через 6 месяцев после операции	P value: до операции и через 12 месяцев после операции	P value: через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции
Базовая часть							
1	Боль	3,4±0,51	0,8±0,37	0,59±0,47	< 0,05	< 0,05	0,21
2	Сила воли/бессилие	3,27±0,6	0,73±0,6	0,46±0,5	< 0,05	< 0,05	0,2
3	Эмоциональное благополучие	1,7±1,2	0,3±0,48	0,47±0,5	< 0,05	< 0,05	0,66
4	Социальное благополучие	1,73±0,6	0,52±0,27	0,27±0,46	< 0,05	< 0,05	0,17
5	Самооценка	2,7±0,5	0,3±0,49	0,4±0,5	< 0,05	< 0,05	0,71
Модульная часть							
A	Работоспособность	2,6±0,7	0,4±0,51	0,2±0,4	< 0,05	< 0,05	0,34
B	Взаимоотношения с детьми Ответили 12/15	0,92±0,8	0,25±0,46	0,17±0,4	< 0,05	< 0,05	0,72
C	Половая жизнь	2,4±0,51	0,3±0,49	0,13±0,35	< 0,05	< 0,05	0,23
D	Взаимоотношения с врачами	0,33±0,49	0,06±0,26	0,13±0,35	0,06	0,15	0,63
E	Переживания по поводу эффективности предшествующего лечения До операции ответили 13/15, после операции – 15/15	2,62±0,51	0,53±0,51	0,4±0,51	< 0,05	< 0,05	0,47
F	Бесплодие	3,3±0,62	0,7±0,49	0,6±0,51	< 0,05	< 0,05	0,73

Среди пациенток с диффузным аденомиозом III–IV стадии, которым была выполнена операция по методике Осада (Подгруппа B2), по сравнению с результатами, полученными до операции, отмечается статистически значимое улучшение во всех исследуемых сферах качества жизни через 6 и 12 месяцев после операции (p < 0,05). Наиболее значимое улучшение в сфере «работоспособность» отмечается через 12 месяцев после операции (p < 0,05). По сравнению с результатами, полученными через 6 месяцев после операции, через 12 месяцев не отмечено ухудшения в контролируемых сферах качества жизни (p > 0,05; таблица 24).

Таблица 24. **Качество жизни пациенток Подгруппы В2 до и после операции**

	Изучаемая сфера качества жизни	До операции	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P value: до операции и через 6 месяцев после операции	P value: до операции и через 12 месяцев после операции	P value: через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции
Базовая часть							
1	Боль	3,27±0,6	0,75±0,26	0,51±0,47	< 0,05	< 0,05	0,16
2	Сила воли/бессилие	2,93±0,8	0,8±0,67	0,53±0,51	< 0,05	< 0,05	0,28
3	Эмоциональное благополучие	1,47±1,13	0,6±0,51	0,4±0,51	< 0,05	< 0,05	0,48
4	Социальное благополучие	1,47±0,64	0,47±0,52	0,33±0,44	< 0,05	< 0,05	0,51
5	Самооценка	2,3±0,82	0,47±0,52	0,4±0,51	< 0,05	< 0,05	0,77
Модульная часть							
A	Работоспособность	2,73±0,7	1,13±0,35	0,47±0,52	< 0,05	< 0,05	< 0,05
B	Взаимоотношения с детьми Ответили 14/15	1,29±0,73	0,43±0,51	0,36±0,5	< 0,05	< 0,05	0,75
C	Половая жизнь	2,07±0,46	0,53±0,52	0,4±0,51	< 0,05	< 0,05	0,46
D	Взаимоотношения с врачами	0,6±0,51	0,2±0,4	0,13±0,36	< 0,05	< 0,05	0,67
E	Переживания по поводу эффективности предшествующего лечения До операции ответили 9/15, после операции – 15/15	3,1±0,6	0,47±0,52	0,53±0,52	< 0,05	< 0,05	0,73
F	Бесплодие	2,8±0,8	0,6±0,5	0,4±0,5	< 0,05	< 0,05	0,37

Анкетирование пациенток, которым была выполнена гистерэктомия (подгруппа В3), через 6 месяцев после операции показало улучшение качества жизни в сферах «боль», «работоспособность», «взаимоотношения с детьми», «взаимоотношения с врачами» ($p < 0,05$). Через 6 месяцев после операции отмечено отсутствие значимого улучшения качества жизни в сферах «сила воли/бессилие» ($p = 0,72$), «самооценка» ($p = 0,21$), «половая жизнь» ($p = 0,36$), «переживания по поводу эффективности предшествующего лечения» ($p = 0,1$), «бесплодие» ($p = 0,07$); наблюдается достоверно значимое ухудшение качества жизни в сферах «эмоциональное благополучие» и «социальное благополучие» ($p < 0,05$). Через 12 месяцев после операции сохраняются значимо лучшие, чем до операции показатели в сферах «боль», «работоспособность», «взаимоотношения с детьми», «взаимоотношения с врачами» ($p < 0,05$); отмечается значимое улучшение в сфере «сила воли/бессилие» (по сравнению с показателями до операции и через 6 месяцев после операции, $p < 0,05$); показатель сферы «эмоциональное благополучие» значимо улучшается по сравнению с данными, полученными через 6 месяцев после операции ($p < 0,05$), но значимо не меняется в сравнении с показателем,

полученным до операции (p = 0,82); в сфере «социальное благополучие» происходит значимое ухудшение состояния, по сравнению с показателем до операции и через 6 месяцев после операции (p < 0,05); показатель «самооценка» значимо не меняется (p = 0,16); отмечается значимое, по сравнению с данным до операции и через 6 месяцев после операции, улучшение в сфере «переживания по поводу эффективности предшествующего лечения» (p < 0,05); отсутствуют значимые изменения состояния в сферах «бесплодие» (p = 0,12) и «половая жизнь» (p = 0,2; таблица 25).

Таблица 25. **Качество жизни пациенток подгруппы В3 до и после операции**

	Изучаемая сфера качества жизни	До операции	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P value: до операции и через 6 месяцев после операции	P value: до операции и через 12 месяцев после операции	P value: через 6 месяцев после операции и через 12 месяцев после операции
Базовая часть							
1	Боль	3,16±0,64	1,3±1,0	1,5±1,0	< 0,05	< 0,05	0,7
2	Сила воли/бессилие	3,0±0,94	2,9±0,7	2,3±0,9	0,72	< 0,05	< 0,05
3	Эмоциональное благополучие	1,76±1,01	2,3±0,9	1,8±0,8	< 0,05 (ухудшение)	0,82	< 0,05
4	Социальное благополучие	1,08±0,59	1,6±0,9	2,0±0,8	< 0,05 (ухудшение)	< 0,05 (ухудшение)	< 0,05 (ухудшение)
5	Самооценка	2,5±0,7	2,3±0,8	2,3±0,6	0,21	0,16	0,9
Модульная часть							
A	Работоспособность	2,67±0,77	0,7±0,6	0,5±0,5	< 0,05	< 0,05	0,12
B	Взаимоотношения с детьми Ответили 44/51	1,36±0,8	0,32±0,5	0,3±0,45	< 0,05	< 0,05	0,71
C	Половая жизнь	2,43±0,6	2,6±0,6	2,2±0,9	0,36	0,2	0,02
D	Взаимоотношения с врачами	0,55±0,6	0,1±0,3	0,1±0,35	< 0,05	< 0,05	0,65
E	Переживания по поводу эффективности предшествующего лечения До операции ответили 31/51, после операции – 51/51	2,52±0,51	2,3±0,5	1,9±0,6	0,1	< 0,05	< 0,05
F	Бесплодие	2,8±0,9	2,5±0,81	2,5±0,95	0,07	0,12	0,82

3.7 Эффективность лапароскопической аденомиоэктомии по авторской методике на основании данных магнитно-резонансной томографии

Магнитно-резонансная томография является одним из наиболее эффективных методов в предоперационной диагностике аденомиоза [43]. С помощью МРТ определяют форму, локализацию, размеры эндометриоидного поражения матки. Ряд авторов использует МР-томографию в послеоперационном периоде для оценки эффективности проведенных операций: об этом судят по толщине переходной зоны, наличии и размерах эндометриоидных очагов в матке, оценивают состоятельность рубца, толщину стенок матки [7, 117, 122].

Метропластика – операция, направленная на восстановление как функциональной, так и структурной целостности матки, в связи с чем, состоятельность рубца – важнейший критерий эффективности проведенной операции, позволяющий планирование беременности.

В качестве критериев состоятельности послеоперационного рубца на матке могут быть расценены [60, 71]:

- Толщина миометрия в зоне рубца < 3 мм.;
- Отсутствие «ниш», деформаций, участков втяжения миометрия в зоне рубца;
- Прерывистость контуров рубца и наличие в нем кист или включений;
- Наличие равномерного кровотока в зоне послеоперационных изменений, не отличающегося от нормального миометрия.

МРТ исследование с контрастированием позволяет выявить, а также оценить перфузионный кровоток в миометрии и области послеоперационного рубца, что возможно использовать в качестве критерия оценки состоятельности рубца на матке (Макиян З. Н., Быченко В. Г., Павлович С. В., Адамян Л.В., 2020 год, Патент № RU 2727313C1).

Магнитно-резонансная томография с контрастированием в условиях Центра выполнялась 9 (из 15) пациенткам, перенесшим лапароскопическую аденомиоэктомию по авторской методике через 8–12 месяцев после операции. Оставшиеся шесть пациенток, не имевшие возможности приехать из регионов, проходили МРТ исследование без контрастирования по месту жительства и предоставили результаты по электронной почте. При МРТ с контрастированием производилась визуальная оценка зрелости рубца и накопления контрастного препарата в области послеоперационных изменений.

Анализ полученных данных позволил выделить 4 варианта формирования рубца и организации зоны послеоперационных изменений:

- Вариант 1 – формирование зрелого рубца без дефектов перфузии в зоне послеоперационных изменений (55,6%; 5/9).
- Вариант 2 – формирование зрелого рубца с отмеченной зоной снижения перфузии по периферии рубца (11,1%; 1/9).

- Вариант 3 – формирование истонченного рубца без дефектов перфузии в зоне послеоперационных изменений (11,1%; 1/9).
- Вариант 4 – формирование истонченного рубца с отмеченной зоной снижения перфузии по периферии рубца (22,2%; 2/9).

На первой серии снимков МРТ визуализируется зрелый рубец в области передней стенки матки без дефектов перфузии в зоне послеоперационных изменений (Рисунок 19).

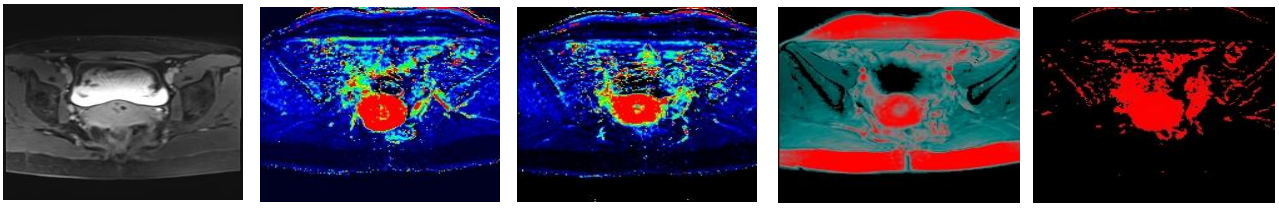


Рис. 19. Серия МРТ: зрелый рубец без дефектов перфузии в зоне послеоперационных изменений

На второй серии снимков МР-томограмм визуализируется рубец в области дна матки без истончения с отмеченной зоной снижения перфузии по периферии рубца (Рисунок 20).

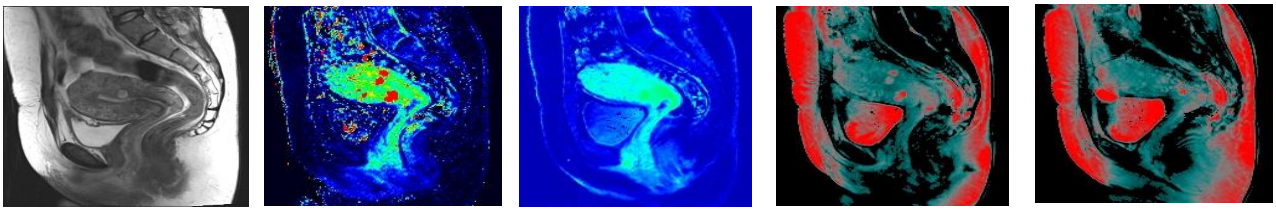


Рис. 20. Серия МРТ: зрелый рубец со снижением перфузии в зоне послеоперационных изменений

На третьей серии МР-томограмм визуализируется истонченный рубец в области передней стенки матки без снижения перфузии. (Рисунок 21)

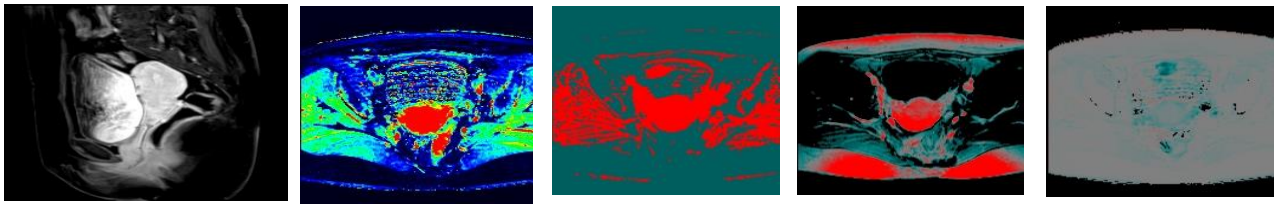


Рис. 21. Серия МРТ: истонченный рубец без дефектов перфузии в зоне послеоперационных изменений

На четвертой серии томограмм в области дна матки визуализируется истонченный рубец с отмеченной зоной снижения перфузии по периферии рубца (Рисунок 22).

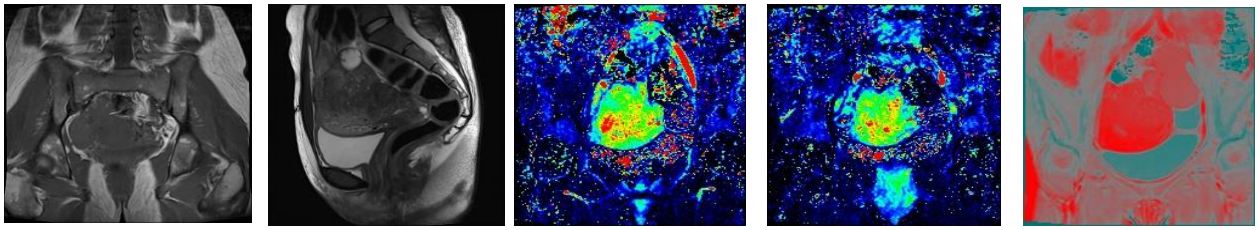


Рис. 22. Серия МРТ: истонченный рубец со снижением перфузии в зоне послеоперационных изменений

Таким образом, формирование зрелого рубца на матке после операции по исследуемой методике отмечено у 67,0% пациенток. У 56,0% пациенток после операции определяется зрелый рубец с нормальным кровотоком в окружающем миометрии, формирование зрелого рубца со снижением кровотока отмечено у 11,0% пациенток. Истончение рубца отмечено у 33,0% пациенток, при этом у 11,0% пациенток наблюдается нормальный кровоток в зоне послеоперационных изменений, тогда как у 22,0% перфузия снижена.

При изучении данных МР-томографии были выявлены пациентки (40%; 6/15), у которых не определялись участки аденомиозно-измененного миометрия, что свидетельствует о наиболее полном их иссечении в данных случаях.

3.8 Оценка маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (ZEB1 и E-кадгерина) в эндометрии пациенток без эндометриоза и пациенток с разными формами аденомиоза

Согласно концепции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), этот процесс провоцируется вследствие разрушения структурной целостности границы между эндометрием и миометрием, возникновения гипоксии, что повышает миграционную активность и жизнеспособность клеток эндометрия за счет активации пролиферации и ингибирования апоптоза [20], что в свою очередь объясняет выживаемость эктопических клеток эндометрия. В ряде последних исследований ЭМП, в качестве ключевых мезенхимальных маркеров выделяют ряд молекул, одними из которых являются белки ZEB1 и E-кадгерин. E-кадгерин – мембранный гликопротеин, участвующий в регуляции механизмов межклеточной адгезии, клеточной подвижности, пролиферации эпителиальных клеток, который выполняет потенциально супрессорную роль в клеточной инвазии [130]. В исследовании L.Konrad, R. Dietz и соавт. [98] обнаружена повышенная активация белка ZEB1 в эктопическом эндометрии при глубоком инфильтративном эндометриозе. Показано, что повышенная экспрессия ZEB1 повышается при различных типах опухолей [159], сам белок, при этом, играет ключевую роль в активации ЭМП, кроме того, посредствам ZEB 1 осуществляется down-регуляция E-кадгерина при ряде онкозаболеваний [72]. Роль же ZEB1 и E-кадгерина в патогенезе аденомиоза (как одной из форм ГИЭ) остается неизученной.

Исходя из этих исследований, нами был проведен гистологический анализ препаратов пациенток с АМ для определения роли диагностической ценности оценки уровней экспрессии рецепторов белков ZEB-1 и E-кадгерина с целью прогнозирования развития ДАМ при использовании материала, полученного с помощью пайпель-биопсии эндометрия. При гистологическом изучении микропрепаратов проводилась визуальная оценка экспрессии указанных рецепторов в баллах: при отсутствии экспрессии – 0 баллов, слабовыраженная экспрессия – 1 балл, умеренная – 2 балла, выраженная – 3 балла.

В исследование вошли 20 пациенток группы контроля (без АМ), 19 пациенток группы сравнения (очаговый АМ I-II стадии), у которых оценивали уровни экспрессии ZEB-1 и Е-кадгерина в эутопическом эндометрии и 40 пациенток основной группы: 20 пациенток с УАМ и 20 пациенток с ДАМ (III-IV стадии), у которых проводилась оценка данных маркёров в эндометрии и очагах АМ и в окружающем миометрии. Также нами проводился сравнительный анализ уровней экспрессии ZEB-1 и Е-кадгерина между исследуемыми группами.

Изучение экспрессии ZEB 1 и Е-кадгерина в стромальных клетках эндометрия и в очагах аденомиоза показало следующие результаты:

Проведенный нами анализ показал отсутствие экспрессии ZEB1 в стромальных и эпителиальных клетках эндометрия и очагов аденомиоза во всех исследуемых микропрепаратах, уровень экспрессии ZEB1 в клетках миометрия составил 2 балла во всех образцах. При сравнении уровней ZEB 1 и Е-кадгерина между группой контроля (II), группами А, В и группой III – не наблюдалось статистически значимой разницы между группами.

Наиболее высокая экспрессия ZEB1 наблюдалась в стромальных клетках эндометрия группы контроля, наименьшая в группе А, при этом статистический анализ показал отсутствие значимой разницы между всеми группами. Уровень Е-кадгерина был наиболее высоким в стромальных клетках эндометрия у пациенток группы В и достоверно не отличался между группами (Таблица 26).

Таблица 26. **Уровень экспрессии ZEB 1 и Е-кадгерина в исследуемых группах**

Исследуемые рецепторы / Исследуемая группа	ZEB 1 (средний уровень, баллы)				p1 (II vs A)	p2 (II vs B)	p3 (A vs B)	p4 (II vs III)	Е-кадгерин (средний уровень, баллы)				p1 (II vs A)	p2 (II vs B)	p3 (A vs B)	p4 (II vs III)
	Эндометрий		Очаги АМ						Эндометрий		Очаги АМ					
	Стромальные клетки	Железистые клетки	Стромальные клетки	Железистые клетки	0,46	0,67	0,42	0,78	Стромальные клетки	Железистые клетки	Стромальные клетки	Железистые клетки	0,65	0,44	0,72	0,54
Группа контроля (II)	3	0	-	-					1	3	-	-				
АМ I–II стадии (III)	2,8	0	-	-					1	3	-	-				
УАМ (А)	2,2	0	2,4	0					1	2,4	1	3				
ДАМ III–IV стадии (В)	2,67	0	2,5	0					1,3	3	1,5	2,67				

У пациенток с ДАМ III–IV стадии (группа В) обнаружен высокий уровень экспрессии ZEB1 в стромальных клетках эутопического эндометрия (2,67 баллов), со слабой экспрессией (1,1 балл) Е-кадгерина в стромальных клетках эутопического эндометрия (рис. 25), без достоверных отличий (p = 0,08). Выявленный в ходе исследования более высокий (2,5), по сравнению с Е-кадгерином (1,5) уровень ZEB1 в строме очагов АМ пациенток с ДАМ III–IV стадии не имел статистически значимой разницы (Рисунки 23, 24).

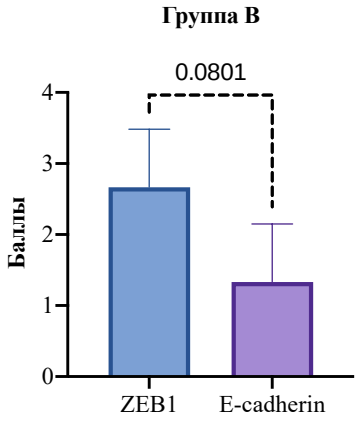


Рис. 23. Экспрессия E-catherine и ZEB1 в стромальных клетках эндометрия при ДАМ I–IV стадии.

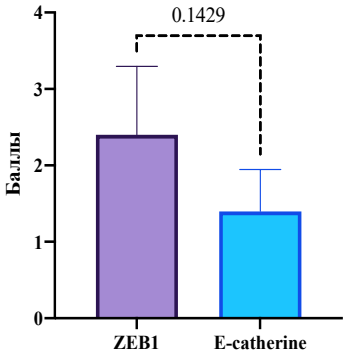


Рис. 24. Экспрессия E-catherine и ZEB1 в очагах аденомиоза при ДАМ III–IV стадии

У пациенток с УАМ (группа А) обнаружена экспрессия ZEB1 в стромальных клетках эндометрия на уровне 2,2 балла, при этом обнаружено снижение уровня экспрессии Е-кадгерина в строме эндометрия до 1 балла, которое достоверно не отличается от уровня экспрессии ZEB1 (p = 0,11).

Сравнительный анализ экспрессии ZEB1 в стромальных клетках эндометрия и очагах аденомиоза показал отсутствие значимых отличий в экспрессии данного маркера в группах А (p = 0,7) и В (p = 0,2).

Фотографии исследуемых микропрепаратов представлены на рисунках 25–30.

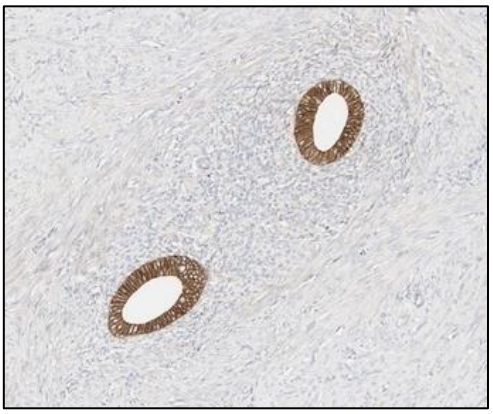


Рис. 25. E-cadherin миометрий

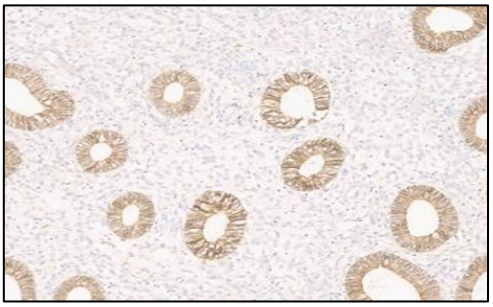


Рис. 26. E- cadherin миометрий

Рис. 27. E- cadherin очаг АМ

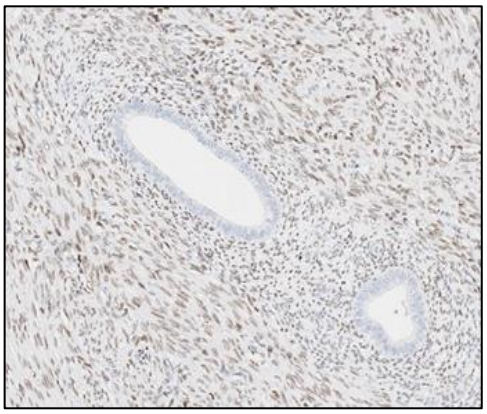


Рис. 28. ZEB1 миометрий

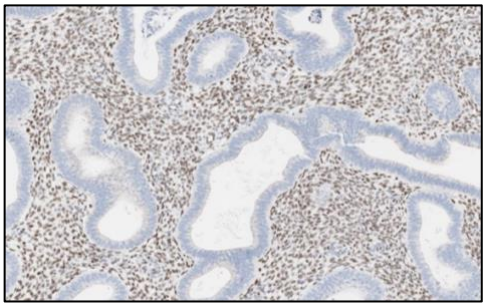


Рис. 29. ZEB1 эндометрий

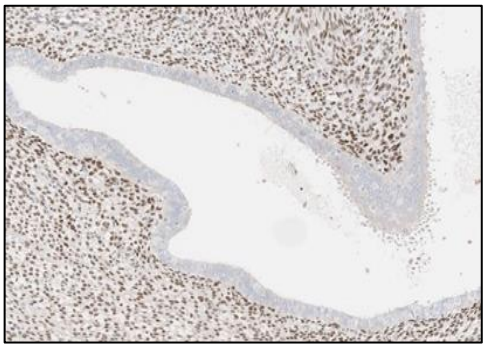


Рис. 30. ZEB1 очаг АМ

ГЛАВА 4. Обсуждение полученных результатов.

Аденомиоз рассматривается как одна из форм эндометриоза и в течение долгого времени является одним из значимых гинекологических заболеваний [14]. Распространённость аденомиоза в популяции варьирует от 10,0 до 61,0% [9]. По данным Л.В.Адамян, частота аденомиоза в структуре генитального эндометриоза достигает 70–90% [1]. Аденомиоз может поражать женщин в любом периоде репродуктивного возраста, в последние годы отмечена тенденция к «омоложению» заболевания [66]. Наличие при аденомиозе таких симптомов, как хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, анемия, бесплодие приводит к ухудшению качества жизни больных и подчёркивает социальную значимость этого заболевания [149]. Более чем за полуторавековой период изучения аденомиоза разработаны различные методы лечения, основными из которых являются медикаментозные и оперативные. Применяется симптоматическое медикаментозное лечение (для уменьшения болевого синдрома, купирования обильных кровотечений) и гормональное лечение, из которого наибольшей эффективностью обладают агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. При этом медикаментозное лечение ассоциировано с возникновением различных нежелательных побочных эффектов и рецидивов заболевания после отмены препаратов [5, 22, 65, 128, 136]. Долгое время единственным эффективным методом оперативного лечения аденомиоза считалась гистерэктомия [44]. После гистерэктомии исключены рецидивы аденомиоза, однако эта операция не приемлема для пациенток, желающих забеременеть или сохранить матку по тем или иным причинам. Предложены методики органосохраняющего лечения аденомиоза, основная цель которых – сохранить матку, убрав при этом пораженную аденомиозом ткань миометрия. Эффективность этих методик, как и их технические аспекты различны в зависимости от формы заболевания, от мастерства хирургов и оснащения

операционных. При этом особое внимание должно уделяться не только характеристикам проведенных оперативных вмешательств (длительность, величина кровопотери и т. д.), но и послеоперационной оценке симптомов аденомиоза, оценке качества жизни пациенток после операции.

Широко распространена стандартная аденомиоэктомия – операция, при которой иссекаются фрагменты миометрия, наиболее пораженные аденомиозом с последующим ушиванием стенки матки (операция аналогична миомэктомии). Новый подход в органосохраняющем лечении ДАМ III-IV стадии был положен японским гинекологом, профессором Хисяо Осада: через лапаротомный доступ выполняется аденомиоэктомия с максимально полным иссечением аденомиозного поражения, после чего из оставшегося серозного слоя и миометрия формируются три лоскута, которые перекрывают образовавшийся дефект стенки матки (происходит восстановление целостности и реконструкция стенки матки - метропластика), для профилактики несостоятельности послеоперационного рубца [118, 120]. Этот подход побудил нас на разработку собственной методики оперативного лечения ДАМ III–IV стадии, при которой, после максимально полного иссечения аденомиозно-изменённой ткани, выполняется метропластика с использованием двух лоскутов «внахлёст», для последующего формирования состоятельного рубца на матке. Кроме того, операция выполняется лапароскопическим доступом, в соответствии с приоритетами, заложенными Академиком Л.В.Адамян [41].

Представленная работа проведена на основании хирургического лечения 126 женщин с аденомиозом, разделенных на группы в зависимости от формы заболевания. Все пациентки имели показания к оперативному лечению, метод и доступ которого определялись персонифицировано, в зависимости от формы, размеров и локализации аденомиозного поражения, сопутствующей патологии, анамнеза предшествующих операций, репродуктивных планов пациентки и желания сохранить матку.

В соответствии с формами заболевания, больные были разделены на 2 группы: группу А составили 45 пациенток с узловым аденомиозом, Группу В составили 81 пациентка с диффузными формами аденомиоз III–IV стадии. Узловую и диффузную формы аденомиоза рассматривают как стадии одного патологического процесса, при котором узловые изменения предшествуют диффузному поражению [42], в связи с чем мы провели тщательный сравнительный анализ клинико-анамнестических данных между этими группами для выявления возможных факторов риска формирования диффузного аденомиоза.

Отмечены достоверные различия в возрастных показателях между группами: возраст пациенток группы В (42,12±4,63 лет) в среднем на 5 лет старше пациенток группы А (36,64±6,22 лет) ($p < 0,05$), что подтверждает возможность прогрессирования болезни со временем.

Анализ антропометрических показателей, изучение аллергологического анамнеза не показали различий между группами. Было выявлено статистически значимо большее число соматических заболеваний среди пациенток группы В ($p < 0,05$), при этом в структуре экстрагенитальной патологии достоверных отличий между группами не обнаружено.

По данным литературы, развитие аденомиоза происходит во время менструации на фоне процессов регенерации, заживления и реэпителизации слизистой оболочки матки. В этот момент может произойти внедрение клеток эндометрия в «ослабленную» переходную зону, имеющую структурные и функциональные различия по сравнению с остальным (внешним) миометрием [57]. Переходная зона (ПЗ, JZ) — это область во внутреннем слое миометрия, представляет собой базальный слой миометрия и состоит из продольно расположенных гладкомышечных волокон, обычно толщина ее у женщин репродуктивного возраста не превышает 2–8 мм [36]. Существует мнение, что любые диагностические и лечебные процедуры, акушерские манипуляции,

потенциально способные нарушить гистобиологическую границу между эндометрием и миометрием являются факторами риска развития аденомиоза [11, 35]. F. Parazzini и соавт. [123] показали, что заболевание чаще встречается у женщин, имевших аборты и роды путем кесарева сечения. Большинство экспертов согласны с тем, что травматизация ПЗ в результате родов или биопсии эндометрия может быть ключевым патогенетическим фактором развития аденомиоза [16]. Но существует мнение, что выскабливание полости матки у небеременных женщин не увеличивает риск данной патологии [36].

При изучении предшествующих операций на органах малого таза, связанных с непосредственным вхождением в брюшную полость различий между группами в частоте и структуре операций не выявлено. При этом частота малых гинекологических операций (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание) достоверно выше у пациенток группы В (72,8%), чем у пациенток группы А (42,2%) ($p < 0,05$). Особо следует отметить значимо большее число пациенток в группе В (66,4%), по сравнению с группой А (31,6%) у которых в анамнезе было 2 и более гистероскопии ($p < 0,05$).

Среди факторов риска развития АМ следует упомянуть раннее (в возрасте 10 лет и младше) менархе и короткий (24 дня и менее) менструальный цикл [141], однако в нашем исследовании у пациенток с аденомиозом не было выявлено отклонений по данным параметрам от референсных значений.

При анализе менструальной функции обильные менструации отмечаются значимо чаще ($p < 0,05$) у пациенток группы В (86,4%), остальные показатели (период установления регулярного цикла, его длительность продолжительность менструаций) не отличались между группами и соответствовали среднестатистическим показателям. Обращает на себя внимание значимо более поздний возраст начала половой жизни у пациенток группы В (23,7±4,3 лет), по сравнению с пациентками группы А (19,16±2,5 лет) ($p < 0,05$). Половой дебют в возрасте до 19 лет включительно (подростковый возраст по критериям ВОЗ)

отмечен у значимо большего числа пациенток группы А (73,3%), чем у пациенток группы В, начало полового дебюта у большинства из которых (71,6%) приходится на возраст 20 лет и старше (зрелый возраст по критериям ВОЗ) ($p < 0,05$).

Изучение репродуктивной функции в исследуемых группах пациенток показало значимо меньшую частоту беременностей, завершившихся родами у пациенток группы В (36,7%), чем у пациенток группы А (50,6%) ($p < 0,05$). Частота беременностей с абортивным исходом (спонтанный аборт, медицинский аборт) значимо выше у пациенток группы В (64,8%), чем у пациенток группы А (49,4%), при этом отмечается достоверно более высокая частота медицинских абортов (47,6%) у пациенток группы В, чем у пациенток группы А (28,4%) ($p < 0,05$). Частота спонтанных абортов, внематочных беременностей, родоразрешений путем операции кесарево сечение, частота своевременных родов достоверно между группами не отличалась. Жалобы на бесплодие предъявляли 30,9% пациенток. Длительность, удельный вес первичного и вторичного бесплодия, количество безуспешных попыток ЭКО существенно между группами не отличались. Несмотря на то, что ряд авторов не выделяет аденомиоз, как причину бесплодия [64, 69], во многих исследованиях продемонстрировано наступление беременностей и родов после оперативного лечения аденомиоза [78, 96, 118].

При изучении анамнеза данного заболевания (anamnesis morbi) особое внимание уделялось периоду, в течение которого женщина считала себя больной, динамике заболевания, проводимому лечению и его эффективности. Пациентки группы В отмечали значимо большую длительность заболевания (3,96±2,1 лет), чем пациентки группы А (2±1,3 лет) ($p < 0,05$). Предшествующее медикаментозное лечение получало 66,7% пациенток. Симптоматическая терапия (НПВС, гемостатические средства) была назначена в 60,8% случаев, гормональная терапия в 79,8% случаев. Из числа пациенток, получавших

медикаментозное лечение, по сравнению с группой А, значимо большее количество больных из группы В отметили отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта (61,3% в группе А; 83,0% в группе В) ($p < 0,05$). Достоверных различий по структуре клинико-фармакологических групп получаемых препаратов, не выявлено. Было обнаружено, что значимо большее число пациенток с ДАМ III–IV использовали ВМС с контрацептивной целью в анамнезе ($p < 0,05$).

Основные жалобы, которые предъявляли больные при госпитализации были на боли внизу живота (78,6%), обильные менструации (77,8%), болезненные менструации (65,9%), боли при половом акте (41,3%), отсутствие наступления беременности (31,0%), кровянистые выделения из влагалища, не связанные с менструациями (28,6%); кишечные симптомы (вздутие живота во время менструаций; запоры или диарея, связанные с менструациями, изменение частоты, формы и консистенции стула во время менструаций) отмечены у 18,3% пациенток. Жалобы на обильные менструации, кровянистые выделения из влагалища, не связанные с менструациями, кишечные симптомы значимо чаще присутствовали у пациенток группы В, по сравнению с группой А ($p < 0,05$). Снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л значимо чаще регистрировалось у пациенток группы В (71,4%), по сравнению с группой А (33,3%) ($p < 0,05$). При этом, анемия средней и тяжелой степени отмечена только у пациенток группы В. Характерное снижение уровня гемоглобина и анемический синдром у пациенток с аденомиозом III–IV стадии тяжести находят своё подтверждение в руководстве по эндометриозу [2].

При ультразвуковом обследовании отмечены значимо большее увеличение всех размеров матки и величина аденомиозного поражения миометрия у пациенток группы В ($p < 0,05$). Локализация аденомиоза по передней стенке и по дну матки значимо чаще встречалась у пациенток группы А, тогда как у пациенток группы В значимо чаще определялось поражение задней стенки матки

($p < 0,05$). Деформация полости матки значимо чаще определялась у пациенток группы В ($p < 0,05$). Других значимых различий между группами при ультразвуковом исследовании не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ клинико-анамнестических данных пациенток исследуемых групп позволяет предположить факторы риска формирования диффузных форм аденомиоза III-IV стадии: более старший возраст, отягощенность соматического анамнеза, перенесённые малые гинекологические операции (гистероскопия, РДВ), причем наиболее значимо при наличии 2 и более таких операций в анамнезе, более позднее начало половой жизни (20 лет и старше), более высокая частота медицинских абортов.

Другие различия между группами, выявленные в ходе анализа, включающие появление жалоб на межменструальные кровянистые выделения из влагалища, симптомы со стороны ЖКТ (периодические запоры или диарея, изменения характера стула в период менструаций), высокую частоту обильных менструаций, анемический синдром, отсутствие ожидаемой эффективности от медикаментозной терапии, увеличение размеров матки и размеров аденомиозного поражения) мы, как и многие другие исследователи, относим к симптомам, характерным для диффузного аденомиоза [25, 38, 113] и не расцениваем как факторы риска формирования заболевания.

Оперативное лечение УАМ проводилось по методике стандартной аденомиоэктомии, которая была выполнена 45 пациенткам с использованием лапароскопического доступа (Группа А). Лечение ДАМ III–IV стадии проводили с использованием органосохраняющих методик (операция по авторской методике проведена 15 пациенткам – Подгруппа В1; операция по методике Осада проведена 15 пациенткам – Подгруппа В2) и в объеме радикальной операции – гистерэктомии (51 пациентка – Подгруппа В3). Следует отметить, что органосохраняющие операции в ряде случаев проводились, учитывая

настойчивое желание пациенток к сохранению матки, несмотря на наличие показаний к гистерэктомии.

Анализ проведенных операций показал отсутствие значимой разницы в длительности операции между группой А и подгруппой В1 ($p = 0,09$). Длительность операций в подгруппах В1 и В2 статистически не отличалась ($p = 0,07$). Величина кровопотери в группе А и подгруппе В была наименьшей ($p = 0,76$). Величина кровопотери в подгруппах В1 и В2 статистически не отличалась ($p = 0,8$), но была значимо выше, чем в группе А и подгруппе В3. Во время операции у пациенток подгруппы В1 в 5 случаях применялся дополнительный гемостаз путем временного клипирования маточных артерий (что значимо снижало объем кровопотери, $p < 0,05$). В 5 случаях у пациенток подгруппы В2 применялся дополнительный гемостаз путем наложения эластических турникетов на шейку матки, что так же значимо снижало объем кровопотери ($p < 0,05$). Применение дополнительных методов гемостаза во время этих операций показало значимые результаты, как и при других операциях, выполняемых в акушерской и гинекологической практиках [10].

Интраоперационная оценка величины матки, локализации и размеров аденомиозного поражения соответствовала данным предоперационного УЗИ, что также демонстрирует высокую точность этого метода для предоперационной диагностики аденомиоза, установленную ранее в научной работе Джамалутдиновой К. М. [13]. Величина матки у пациенток Группы А была значимо меньше, чем в остальных подгруппах ($p < 0,05$). Форму матки в Группе А значимо чаще характеризовали как круглую, тогда как в остальных подгруппах – шаровидную ($p < 0,05$).

Размеры и масса удаленного аденомиозного поражения в группе А были значимо меньше, чем в подгруппах В1 и В2 ($p < 0,05$). При этом, продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий в размерах ($p = 0,9$) и массе ($p = 0,49$) удаленного аденомиозного поражения между

подгруппами В1 и В2, что свидетельствует о сопоставимой эффективности этих методик для наиболее полного иссечения аденомиозно-изменённой ткани миометрия.

С точки зрения хирургов, выполнявших операции, наименее сложными оказались операции в группе А, субъективно сложнее – гистерэктомия (подгруппа В3, $p < 0,05$). Более сложными - операции в подгруппах В1 и В2 ($p < 0,05$). При этом сложность операций в подгруппах В1 и В2 статистически не отличалась ($p = 0,36$). Таким образом, операция по предложенной авторской методике сопоставима по сложности с принятой операцией по методике Осада. Несмотря на то, что эти операции технически сложнее, чем стандартная аденомиоктомия и гистерэктомия, они дают возможность более полного иссечения аденомиозно-пораженного миометрия и позволяют избежать радикальной операции в тех случаях, когда сохранение матки необходимо не только для продолжения репродуктивной функции, но и категорически важно для пациентки, что позволяет реализовать индивидуальный подход к лечению аденомиоза [17, 129, 149].

Среднее время начала активизации значимо не отличалось между группой А (7,1 ± 1,2 часов), подгруппой В1 (6,7±1,7 часов) и подгруппой В3 (6,5 ± 1 часов) ($p > 0,05$) (операции в этих подгруппах выполнялись лапароскопическим доступом). При этом более поздняя активизация отмечена в подгруппе В2 (13,1 ± 2,7 часов) ($p < 0,05$), методика выполнения которой подразумевает лапаротомный доступ. Наименьшее количество - 2,8±0,7 койко-дней после операции провели пациентки, которым была выполнена гистерэктомия (подгруппа В3). Не отмечено статистически значимой разницы в количестве проведенных койко-дней после операции между группой А и подгруппой В1 ($p = 0,07$). Пациентки подгруппы В2 значимо дольше, по сравнению с другими подгруппами, находились в стационаре после операции (6,7±1 койко-дней) ($p < 0,05$). Учитывая, что при лечении пациенток в исследуемых группах

отсутствовали осложнения, требовавшие повторных операций, отмечалась схожая динамика в показателях клинических и биохимических анализов крови, очевидны преимущества лапароскопического доступа для ранней активизации и уменьшения времени пребывания в стационаре. Следует отметить важную роль раннего начала восстановительной физиотерапии, которая ускоряет процессы заживления, является профилактикой осложнений, сокращает сроки пребывания в стационаре, снижает медикаментозную нагрузку.

Гистологическое исследование материала, полученного в ходе операций у пациенток группы А, показало наличие в основном очаговой (46,7%) и узловой формы (42,2%) аденомиоза, диффузная форма обнаружена у 11,0% пациенток. В подгруппах больных с ДАМ III–IV стадии, диффузная форма аденомиоза обнаружена у 32,0% пациенток, диффузно-узловая форма у 65,4% пациенток, узловая форма у 2,5% пациенток. Учитывая описанные ранее возрастные особенности, при которых ДАМ III-IV стадии присущ женщинам более старшего возраста, значимо большую длительность заболевания, которую отмечали пациентки с ДАМ III-IV стадии и характерную гистологическую картину, при которой диффузная и диффузно-узловая формы соответствуют клинической картине аденомиоза ДАМ III-IV стадии, подтверждаются исследования, в которых аденомиоз рассматривается как фазовое заболевание с прогрессирующим течением [8, 42].

В рамках данного исследования мы изучили выраженность болевого синдрома (по ВАШ), тяжесть менструальных кровопотерь (по шкале PBAC), качество жизни (по опроснику EHP-5+6) у больных с УАМ и ДАМ III-IV стадии до операции и оценили эффективность стандартной аденомиоэктомии (Группа А), операции по авторской методике (Подгруппа В1), операции по методике Осада (Подгруппа В2) и гистерэктомии (Подгруппа В3) в улучшении состояния больных по данным показателям.

Интенсивность болевого синдрома до операции у пациенток с УАМ составила 3,98 ± 1,07 баллов по шкале ВАШ, у пациенток с ДАМ III–IV стадии - 7,95 ± 1,18 баллов ($p < 0,05$). После операции у пациенток группы А отмечено значимое снижение болевого синдрома, интенсивность которого на момент выписки составляла 2,06±0,78 баллов, через 6 месяцев после операции 1,48±0,79 баллов, через 12 месяцев 1,56±0,94 баллов ($p < 0,05$). Через 12 месяцев после операции полное купирование болей отметили 8,9% пациенток, тогда как рецидив болей с прежней интенсивностью отметили 6,7% пациенток. У пациенток Подгруппы В1 (до операции 8,3±0,98 баллов по ВАШ) отмечено значимое снижение болевого синдрома на момент выписки до 2,53±0,74 баллов ($p < 0,05$), а также значимое снижение его интенсивности через 12 месяцев по сравнению с моментом выписки (1,5±1,2 баллов) ($p < 0,05$). Через 12 месяцев после операции у 27,0% пациенток болевой синдром полностью купировался. У пациенток Подгруппы В2 (до операции 8,1±1,0 баллов по ВАШ) также отмечается значимое снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ на момент выписки 2,3±1,3 баллов ($p < 0,05$), которое наиболее выражено через 12 месяцев после операции и составляет 1,3±1,2 баллов ($p < 0,05$). Рецидивов болевого синдрома не отмечено, полное купирование болей отмечено у 20,0% пациенток. У пациенток, которым была выполнена гистерэктомия - (подгруппа В3, интенсивность болей по ВАШ до операции 7,8±1,3 баллов) на момент выписки отмечено значимое снижение болей до 2,19±1,46 баллов ($p < 0,05$), через 6 и 12 месяцев после операции интенсивность болей была также значимо ниже, чем до операции (1,45±1,3 и 0,75±1,0 баллов) ($p < 0,05$). Полное отсутствие болевого синдрома через 12 месяцев после операции отмечено у 47,1% пациенток, однако, большая часть пациенток - 52,9% отмечали боли от 1 до 4 баллов по ВАШ, несмотря на отсутствие матки. Сохранение болевого синдрома после гистерэктомии описано в трудах В. И. Кулакова, Л.В. Адамян, С.И.

Аскольской (Гистерэктомия и здоровье женщины, 1999 год) и отмечено в ряде других исследований [49, 54, 55].

Таким образом, оперативное лечение аденомиоза эффективно при устранении болевого синдрома. Все описанные методики операции позволяют добиться значимого снижения интенсивности боли, которое ощутимо на момент выписки и сохраняется на протяжении 6 и 12 месяцев после операции. После стандартной аденомиоэктомии полное купирование болей отмечено у 8,9%, после операции по авторской методике - у 27,0%, после операции Осада у 20,0%, после гистерэктомии у 47,1% пациенток. Рецидив болевого синдрома прежней интенсивности через 12 месяцев после операции отмечен 6,7% пациенток, которым была выполнена стандартная аденомиоэктомия. Рецидивов болевого синдрома прежней интенсивности не отмечено у пациенток после проведения операции по авторской методике и методике Осада. Среди пациенток, которым проведена гистерэктомия, через 12 месяцев после операции - 52,9% отметили боли от 1 до 4 баллов по ВАШ, несмотря на отсутствие матки.

Тяжесть менструальной кровопотери оценивали по шкале учета PBAC в баллах, согласно которой значение 100 и более баллов указывает на тяжелые менструальные кровотечения. У больных с узловым аденомиозом до операции тяжесть менструальной кровопотери составляла в среднем 79,6±20,7 баллов. У пациенток с диффузными формами аденомиоза III–IV стадии величина менструальной кровопотери была значимо выше и составляла в среднем 151,8±37,9 баллов ($p > 0,05$). В группе А (до операции 79,6±20,7 баллов) у 89,0% пациенток до операции менструальная кровопотеря была умеренной (среднее значение 79,6±20,7 баллов), у 11,0% отмечались меноррагии (100 и более баллов). Через 12 месяцев после операции средняя сумма баллов составила 75,2±15,4 ($p = 0,2$). При этом, у 2 (40,0%) из 5 пациенток, меноррагии сохранялись через 12 месяцев после операции. У пациенток подгруппы В1 (до операции 166,4±28,7 баллов) через 12 месяцев после операции отмечено значимое снижение величины

менструальной кровопотери (в среднем 81,4±20,2 баллов) ($p < 0,05$). Метроррагии сохранялись у 20,0% пациенток (104, 110, 121 баллов), у 80,0% пациенток отмечена нормализация величины менструальной кровопотери ($p < 0,05$). У пациенток подгруппы В2 (до операции 159,5±38,3 баллов) через 12 месяцев после операции зарегистрировано значимое снижение величины кровопотери в среднем до 81,2±16,8 баллов ($p < 0,05$), у 20,0% пациенток сохраняются меноррагии (100, 102 и 109 баллов), у 80,0% - меноррагии не зарегистрированы ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ влияния органосохраняющего лечения аденомиоза на тяжесть менструальных кровотечений показывает высокую эффективность операции по методике Осада и авторской методике в значимом снижении величины менструальной кровопотери. Нормализация количества менструальной кровопотери отмечена у 80,0% пациенток подгруппы В1 и В2 (средняя сумма баллов по PBAC значимо не различается в обеих подгруппах, $p = 0,68$), тогда как рецидив меноррагии зарегистрирован у 20,0% пациенток. Следует отметить более высокую частоту рецидивов меноррагии у пациенток после стандартной аденомиоэктомии: из 45 пациенток этой подгруппы обильные менструальные кровотечения по шкале PBAC до операции зафиксированы у 5 пациенток. Через 12 месяцев после операции, меноррагии сохранялись у 40,0% (2/5) из них.

В данной работе мы изучили и провели сравнительную оценку качества жизни пациенток с УАМ и ДАМ III–IV стадии до операции с помощью специализированного опросника Endometriosis Health Profile-5+6 (EHP-5+6). Ответы данного опросника кодируются баллами 0 до 4, где 0 – отражает полное благополучие в данной сфере и 4 – максимальную неудовлетворенность, далее в тексте приводятся усредненные значение баллов, полученных при анкетировании. Нами было выявлено наибольшее ухудшение качества жизни пациенток УАМ (группа А) в сферах «боль» (1,7±0,5), «половая жизнь» (2,6±0,8),

«переживания по поводу эффективности предшествующего лечения» (2,4±0,8). У пациенток с ДАМ III–IV стадии (группа В) зафиксировано наибольшее ухудшение качества жизни в сферах «боль» (ср 3,2±0,6), «сила/бессилие» (3,0±0,9), «самооценка» (2,5±0,7), «работоспособность» (2,7±0,7), «половая жизнь» (2,4±0,6), «переживания по поводу эффективности предшествующего лечения» (2,6±0,6), «бесплодие» (2,9±0,9). По сравнению с пациентками с УАМ, у пациенток с ДАМ III-IV стадии происходит значимое ухудшение качества жизни в сферах «боль», «сила/бессилие», «эмоциональное благополучие», «самооценка», «работоспособность», «бесплодие» ($p < 0,05$), при этом статистически значимой разницы в таких сферах качества жизни как «взаимоотношения с детьми», «взаимоотношения с врачами», «половая жизнь» и «переживания по поводу эффективности предшествующего лечения» не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, у больных с УАМ снижается качество жизни в сферах «боль», «половая жизнь», «переживания по поводу эффективности лечения», при тяжелом аденомиозе дополнительно ухудшается состояние в сферах «сила/бессилие», «самооценка», «работоспособность», «бесплодие», причем качество жизни у больных с ДАМ III-IV стадии в этих сферах значимое хуже, чем у больных УАМ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ДАМ III–IV стадии характеризуется значимым влиянием на качество жизни, по сравнению с УАМ.

Повторное анкетирование проводили спустя 6 и 12 месяцев после хирургического лечения для изучения влияния используемых оперативных методик на качество жизни пациенток. Среди пациенток, которым была выполнена стандартная лапароскопическая аденомиоэктомия (группа А), статистически значимое улучшение качества жизни через 6 месяцев после операции зафиксировано в следующих сферах качества жизни: «боль», «сила воли/бессилие», «социальное благополучие», «работоспособность»,

«взаимоотношения с детьми», «половая жизнь», «переживания по поводу эффективности предшествующего лечения», «бесплодие» ($p < 0,05$), улучшение в указанных сферах сохранялось и через 12 месяцев после операции. Статистически более значимое улучшение через 12 месяцев отмечено по показателю «переживание по поводу эффективности предшествующего лечения» ($p < 0,05$). Значимого влияния операции на сферы «эмоциональное благополучие», «самооценка», «взаимоотношения с врачами» не выявлено ($p > 0,05$). У пациенток, которым была проведена операция по авторской методике (Подгруппа В1) через 6 и через 12 месяцев отмечено значимое улучшение во всех исследуемых сферах, кроме «взаимоотношения врачами» ($p > 0,05$). При оценке показателя «взаимоотношения с врачами» статистически значимая разница через 6 и 12 месяцев отсутствует. Следует отметить изначальное благополучие пациенток (0,33±0,49 баллов до операции) в данной сфере. У пациенток, которым была проведена операция по методике Осада (Подгруппа В2), через 6 и 12 месяцев отмечается значимое улучшение во всех исследуемых сферах ($p < 0,05$). Через 12 месяцев после операции получен значимо лучший, по сравнению с результатами через 6 месяцев показатель в сфере «работоспособность» ($p < 0,05$). У пациенток, которым была проведена гистерэктомия (подгруппа В3) через 6 месяцев после операции отмечены значимые улучшения в сферах «боль», «работоспособность», «взаимоотношения с детьми», «взаимоотношения с врачами» ($p < 0,05$), не отмечено значимого влияния операции на сферы «сила воли/бессилие», «самооценка», «половая жизнь», «переживания по поводу эффективности предшествующего лечения», «бесплодие» ($p > 0,05$), отмечено значимое ухудшение качества жизни в сферах «эмоциональное благополучие» и «социальное благополучие» ($p < 0,05$). Через 12 месяцев сохраняется улучшение в сферах «боль», «работоспособность», «взаимоотношения с детьми», «взаимоотношения с врачами»; состояние в сфере «эмоциональное благополучие» не меняется по сравнению с состоянием до операции, но значимо

улучшается, по сравнению с состоянием через 6 месяцев после операции; наблюдается еще большее ухудшение в сфере «социальное благополучие» ($p < 0,05$); значимого влияния операции на сферы «самооценка», «половая жизнь», «бесплодие» не отмечено ($p > 0,05$). Вероятнее всего, полученные результаты являются проявлениями постгистерэктомического синдрома [23, 24, 31, 34] и имеют психовегетативную основу, учитывая субъективность, присущую опроснику (EHP-5+6).

Таким образом, показана эффективность лапароскопической аденомиоэктомии в улучшении качества жизни больных аденомиозом в следующих сферах: «боль», «сила воли/бессилие», «социальное благополучие», «работоспособность», «взаимоотношения с детьми», «половая жизнь», «переживания по поводу эффективности предшествующего лечения», «бесплодие». Продемонстрирована эффективность авторской методики операции в улучшении качества жизни во всех исследуемых сферах, кроме «взаимоотношения с врачами», изначальное состояние которой в этой подгруппе больных было близким к благополучному. Показано улучшение качества жизни во всех исследуемых сферах у пациенток, которым была проведена операция по методике Осада. После хирургического лечения улучшение качества жизни было отмечено уже через 6 месяцев и сохранялось при анкетировании через 12 месяцев с момента операции. Показана эффективность гистерэктомии в улучшении качества жизни в сферах «боль», «работоспособность», «взаимоотношения с детьми», «взаимоотношения с врачами» (через 6 и 12 месяцев после операции), однако через 6 месяцев после операции зафиксировано ухудшение в сферах «эмоциональное благополучие» и «социальное благополучие». Через 12 месяцев после гистерэктомии показано отсутствие влияния этой операции на сферы «эмоциональное благополучие», «половая жизнь», «самооценка», «бесплодие».

Лапароскопическая аденомиоэктомия с последующей метропластикой по авторской методике двух лоскутов «внахлест» является новой в оперативном

лечении аденомиоза, в связи с чем возникает необходимость не только обосновать, апробировать и оценить эффективность методики на основании клинических данных и опросниках, но и подтвердить результаты проведенных операций с помощью инструментальных методов исследования.

С помощью магнитно-резонансной томографии, которая является одним из наиболее достоверных методов в предоперационной диагностике аденомиоза [43], судят об эффективности проведенных операций, оценивая толщину переходной зоны, наличие и размеры эндометриоидных очагов в матке, оценивают состоятельность рубца, толщину стенок матки [120]. Целью предложенной нами методики является максимально полное иссечение аденомиозно-изменённой ткани и выполнение так называемой метропластики, цель которой - восстановить структурную и функциональную целостность матки для формирования состоятельного рубца. Контрольное исследование МРТ было выполнено всем пациенткам (N15, Подгруппа B1), оперированным по предложенной нами методике через 8–12 месяцев после операции, при этом женщинам, имевшим возможность проведения МРТ в условиях Центра, выполнена МРТ с контрастированием для оценки кровотока в зоне рубца и области послеоперационных изменений. В ходе исследования были определены 4 варианта формирования рубца и организации зоны послеоперационных изменений (вариант 1 – формирование зрелого рубца без дефектов перфузии в зоне послеоперационных изменений, вариант 2 – формирование зрелого рубца с отмеченной зоной снижения перфузии по периферии рубца, вариант 3 – формирование истонченного рубца без дефектов перфузии в зоне послеоперационных изменений, вариант 4 – формирование истонченного рубца с отмеченной зоной снижения перфузии по периферии рубца). Формирование зрелого рубца на матке после операции по исследуемой методике отмечено у 67,0% пациенток. У 56,0% пациенток после операции определяется зрелый рубец

с нормальным кровотоком в окружающем миометрии, что демонстрирует эффективность предложенной методики с точки зрения состоятельности рубца.

После операции у 40,0% аденомиозные поражения миометрия не определялись. У 60,0% определялись единичные поражения миометрия. Наличие таких поражений объясняется тем, что четкие границы аденомиоза отсутствуют и иссечение очагов происходит в пределах визуально наименее измененной ткани и даже при самой тщательно выполненной операции существует вероятность «пропустить» измененный участок миометрия [84, 110].

Таким образом, на основании данных МРТ подтверждена эффективность предложенной нами методики оперативного лечения ДАМ III–IV стадии: у большинства пациенток формируется зрелый рубец на матке с нормальным кровотоком в зоне послеоперационных изменений. У ряда пациенток также отмечается отсутствие очагов аденомиоза по данным МРТ, что свидетельствует о наиболее полном их иссечении в данных случаях.

Тем не менее, открытыми остаются вопросы дальнейшей реализации репродуктивной функции этими пациентками, решение которых требует более длительного периода послеоперационного наблюдения и ведения и в рамках данной диссертации ограничено.

Молекулярная часть работы основывалась на имеющихся по данным литературы исследованиях роли эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе АМ, где из ключевых мезенхимальных маркеров выделяют ряд молекул, одними из которых являются белки ZEB1 и E-кадгерин [130]. Одни авторы обнаружили повышенную активность белка ZEB1 в эктопическом эндометрии при глубоком инфильтративном эндометриозе [98], другие исследователи выявили повышенную экспрессию ZEB1 при различных типах опухолей [159] и установили ключевую роль ZEB1 в активации ЭМП и down-регуляции E-кадгерина при ряде онкозаболеваний [72]. При решении поставленной нами задачи для установления роли ZEB1 и E-кадгерина в

патогенезе АМ с целью диагностики АМ посредствам изучения материалов пайпель-биопсии эндометрия в данном исследовании достоверных результатов, свидетельствующих о значимой разнице в экспрессии этих молекул при различных формах АМ и пациенток без АМ получено не было, что требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя полученные данные, лечение аденомиоза остается одной из важных проблем в современной гинекологии. Для этого заболевания характерно фазовое, прогрессирующее течение, сопровождающееся усугублением как физического, так и социального состояния больных. В нашем исследовании показано, что диффузный аденомиоз является длительно текущим заболеванием, и болезнь проявляется не только различными клиническими симптомами, но и снижением качества жизни больных, которые ухудшается по мере тяжести заболевания, при этом, с прогрессированием заболевания изменяется и морфологическая картина патологии. Хирургическое лечение аденомиоза эффективно в устранении симптомов и улучшении качества жизни пациенток, однако, для соблюдения принципа индивидуального подхода к лечению, оперирующим гинекологам ставится сложная задача в определении наиболее подходящей методики операции, выбор которой должен осуществляться не только исходя из медицинских показаний, но и учитывать дальнейшие репродуктивные планы пациентки и право на сохранение матки.

В данной работе мы, на основе имеющегося опыта и доказанной эффективности методики Осада как органосохраняющей операции, предложили, описали, апробировали и доказали эффективность собственной методики оперативного лечения ДАМ, которая может выполняться пациенткам с ДАМ III–IV стадии при наличии репродуктивных планов и/или желании женщины сохранить матку. Мы провели государственную регистрацию данной методики в Федеральной службе по интеллектуальной собственности Роспатент, и получили патент на изобретение (полезную модель) RU2692732C1 от 2018.01.26 (Приложение 1).

На основании полученных данных нами был составлен алгоритм ведения пациенток с аденомиозом, позволяющий реализовать выбор оптимальной методики операции с учетом особенностей каждой пациентки (Приложение 2).

ВЫВОДЫ

1. ДАМ проявляется обильными менструациями (86,0%) и межменструальными кровянистыми выделениями (36,0%), анемическим синдромом (36,0%), гастроинтестинальными симптомами (24,0%), более выраженным болевым синдромом, длительным периодом течения заболевания (от 2 до 5 лет и более) и как следствие значительным ухудшением КЖ по сравнению с женщинами с УАМ.
2. ДАМ III–IV стадии формируется на фоне высокой частоты соматической патологии (96,0%), прерываний беременности на ранних сроках (65,0%), наличие в анамнезе двух и более внутриматочных манипуляций (73,0%), позднего начала половой жизни (23,7 лет).
3. Значимое улучшение КЖ, снижение выраженности болевого синдрома и менструальной кровопотери отмечают пациентки с ДАМ, которым выполнена операция по авторской методике и операция по методике Осада.
4. Длительность операции по авторской методике составляет в среднем 128±30 минут, объем кровопотери колеблется в пределах 420±249 мл., начало активизации равно 6,7±1,7 часов, количество проведенных койко-дней в стационаре составляет 4,0±0,7 к/д.
5. Послеоперационной период операции по авторской методике характеризуется ранней активизацией пациенток, минимальными сроками стационарного лечения, низкой частотой осложнений.
6. Эффективность авторской методики подтверждена результатами МРТ, при которой у большинства пациенток определяется зрелый рубец (67,0%) и отсутствие дефектов перфузии (56,0%) в послеоперационной области.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При хирургическом лечении ДАМ III–IV стадии важно учитывать репродуктивные планы пациенток и желание сохранить матку. При наличии репродуктивных планов и/или стремлении женщины к сохранению матки, следует отдавать предпочтение органосохраняющим операциям.
2. Стандартная лапароскопическая гистерэктомия остается «золотым стандартом» лечения ДАМ III–IV стадии у пациенток с реализованной репродуктивной функцией и без стремления к сохранению матки.
3. Органосохраняющие операции по методике Осада (лапаротомная аденомиоэктомия с последующей метропластикой тремя лоскутами) и предложенной нами методике лапароскопической аденомиоэктомии с последующей метропластикой двумя лоскутами «внахлест» предпочтительны для лечения ДАМ III–IV стадии при наличии технической возможности и должного опыта хирурга.
4. Лапароскопическая аденомиоэктомия по авторской методике рекомендована для лечения ДАМ III–IV степени. При отсутствии технической возможности проведения операции лапароскопическим доступом, следует отдавать предпочтение методике Осада.
5. Для отдаленной оценки результатов лечения и контроля за состоянием рубца и зоны послеоперационных изменений, следует проводить МРТ органов малого таза с оценкой перфузии.

Приложение 1. Патент на изобретение N2692732 «Способ метропластики у женщин с диффузно-узловой формой аденомиоза».

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2692732

Способ метропластики у женщин с диффузно-узловой формой аденомиоза

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)***

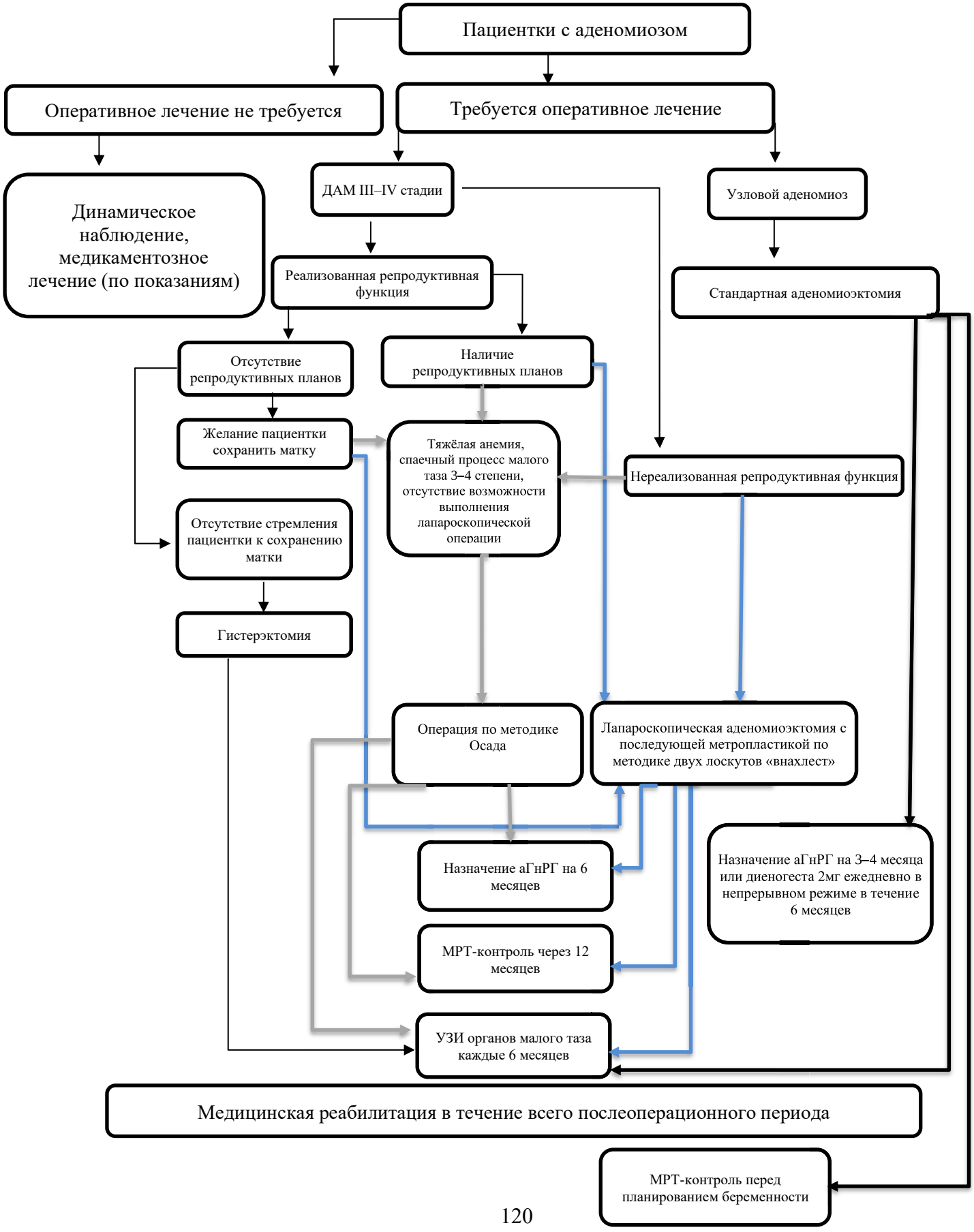
Авторы: ***Чупрынин Владимир Дмитриевич (RU), Буралкина Наталья Александровна (RU), Вередченко Александр Викторович (RU), Горпенко Антон Александрович (RU)***

Заявка № **2018103037**
Приоритет изобретения **26 января 2018 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **26 июня 2019 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **26 января 2038 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Приложение 2. Алгоритм ведения пациенток с аденомиозом.



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

EHP – профиль жизни больных с эндометриозом
ER – рецепторы эстрогена
FGF – фактор роста тромбобластов
HIF – фактор, индуцируемый гипоксией
JZ, ПЗ – соединительно-переходная зона
PBAC – шкала учета тяжести менструальных кровопотерь
PDGF – тромбоцитарный фактор роста
PGE2 – простагландин Е2
VEGF - фактор роста эндотелия сосудов
аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
ИРА - интраоперационная реинфузия аутоэритрицитов
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала боли
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВОШБ – вербальная описательная шкала оценки боли
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ГИЭ – глубокий инфильтративный эндометриоз
ГС – гистероскопия
МПВТ (TIAR) - механизм повреждения и восстановления тканей (tissue injury and repair mechanism)
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОР – окситоциновые рецепторы
РДВ – раздельное диагностическое выскабливание
С-РБ – С -реактивный белок
ТВ-УЗИ – трансвагинальное ультразвуковое исследование
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦОГ 2 – циклооксигеназа 2
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
АМ – аденомиоз
УАМ – узловой аденомиоз
ДАМ – диффузный аденомиоз

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластичские процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендаций по ведению больных. М.; 2015. 26с.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И. 2006. Эндометриозы. М, Медицина. Издание 2-е:416.
3. Адамян Л.В., Сонова М.М., Арсланян К.Н., Логинова О.Н. Современные методы оценки качества жизни больных с эндометриозом (обзор литературы) Лечащий врач № 11/2018; с. 70-73.
4. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: Методическое пособие для врачей. Л. В. Адамян, Е.Н. Андреева. - М., 2001.
5. Бараш Ю.А., Максимов С.Я., Берштейн Л.М., Данилова М.А., Гершфельд Э.Д., Агонисты гонадотропин рилизинг-гормона при патологии эндометрия. Ж. Акуш. И жен. Болезн.. 2008. №4.
6. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. Спб.: Издательство Н-Л; 2002. 452с.
7. Бирюкова Е.И., Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю. Аденомиоз: хирургический подход и репродуктивные исходы. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 30-4.
8. Бурлев В.А., Ильясова Н.А., Гаврилова Т.Ю., Адамян Л.В. Дополнительные критерии оценки стадий распространения аденомиоза. Проблемы репродукции. 2006; 3: 47-52.
9. Ваганов Е.Ф. Современные методы лечения аденомиоза . Журнал акушерства и женских болезней. 2011;60(2):80-87.
10. Виницкий А.А., Шмаков Р.Г., Чупрынин В.Д. Сравнительная оценка эффективности методов хирургического гемостаза при органосохраняющем родоразрешении у пациенток с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2017; 7: 68-74.

11. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз — болезнь активных и деловых женщин. – М.: БИНОМ, 2010. – 192 с.
12. Дамиров М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. Тверь 2002; 294.
13. Джамалутдинова К. М.. Аденомиоз: клинико-морфологические различия и современные методы лечения: диссертация ... Кандидата Медицинских наук: 14.01.01. Джамалутдинова Кистаман Магомедзапировна;[Место защиты: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации], 2019.
14. Джамалутдинова К.М., Козаченко И.Ф., Щеголев А.И., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. Клинические наблюдения. Акушерство и гинекология. 2017;(9):86-94.
15. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дорфман М.Ф., Назаров С.К., Айрапетян А.С. Предоперационная оценка степени сложности оперативного вмешательства при спаечном процессе в малом тазу. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2012. №5.
16. Зотова О. А., Артымук Н. В. Аденомиоз: Клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения. Consilium Medicum. Гинекология. 2013; 15 (6): 31–34.
17. Ищенко А. И., Жуманова Е. Н., Ищенко А. А., Горбенко О. Ю., Чунаева Е. А., Агаджанян Э. С., Савельева Я. С. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. №3.
18. Коган Е. А., Парамонова Н.Б., Шкляр А.А., Файзуллина Н.М., Адамян Л.В. Клинико-морфологические особенности очаговой, узловой и диффузной форм аденомиоза. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016. №1
19. Козаченко И.Ф., Адамян Л.В. Восстановление репродуктивной функции у больных аденомиозом после проведения органосохраняющих операций.

Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 2. С. 59–66.

20. Козаченко И.Ф., Джамалутдинова К.М., Файзуллина Н.М., Щёголев А.И. Иммуногистохимическая Характеристика Musashi-1 при узловом и диффузном аденомиозе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163. № 4. С. 506-509.
21. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Попов А.А., Федоров А.А. ЭКО в современных алгоритмах лечения бесплодия при аденомиозе. М.: Медпресс-информ; 2019. 72 с.
22. Кузнецова И.В. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» "Эффективная фармакотерапия. Эндокринология" №6
23. Кулаков В. И., Адамян Л. В., Аскольская С. И. Качество жизни женщин после различных типов гистерэктомий, выполненных лапароскопическим, лапаротомическим и влагалищным доступами. Эндоскопия в гинекологии.— М.: академика, 1999.— с. 135–147.
24. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С. И.И. Здоровье и качество жизни после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведенной по поводу миомы. Акуш. И гинек.-1999.- №1.- С. 31-34.
25. Макаренко Т.А., Цхай В.Б. Опыт органосохраняющего хирургического лечения больных с тяжелыми формами аденомиоза. Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65. - №5. - С. 96-99.
26. Ножницева О.Н., Семенов И.А., Беженарь В.Ф. Рубец на матке после операции кесарева сечения и оптимальный алгоритм диагностики его состояния. Лучевая диагностика и терапия. 2019;(2):85-90.

27. Оразов М.Р. К вопросу о некоторых серологических маркерах при тазовой боли, обусловленной аденомиозом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7 (4): 6-10.
28. Печеникова В.А., Акопян Р.А. Эволюция взглядов на этиопатогенез внутреннего и наружного генитального эндометриозов. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018; 2: 234-9.
29. Рухляда Н.Н., Крылов К.Ю., Бирюкова Е.И. Органосохраняющие операции при аденомиозе. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 86-9.
30. Рухляда Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза. СПб 2004; 205.
31. Савельева Г.М. Гинекология. М.: Гэотармедиа, 2005. — 431 с.
32. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Гистероскопия. Атлас и руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
33. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Капранов С .А., Ваганов Е.Ф., Краснова И.А., Мишиева О.И., Политова А.П. Эффективность эмболизации маточных артерий (ЭМА) в комплексном лечении аденомиоза. Ж. Акушерства и женских болезней. 2011. №4.
34. Савельева Г.М.. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии. М.: МИА, 2006. — 720 с.
35. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М. Доброкачественные заболевания матки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288 с.
36. Тапильская Н. И., Гайдуков С. Н., Шанина Т. Б. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия. Эффективная фармакотерапия. 2015; 5: 62–68.
37. Тихомиров А.Л. Триггеры и профилактика эндометриоза. Трудный пациент. 2019. №8-9.
38. Цхай В.Б. Современные методы оперативного лечения тяжелых форм аденомиоза. Сибирское медицинское обозрение. 2016. №2 (98).

39. Цхай В.Б., Микаиллы Г.Т., Костарева О.В., Каплунов В.А., Руф Р.Р. Беременность и роды после радикальной аденомиомэктомии и метропластики по методике Хисао Осада у женщин с диффузным аденомиозом, ассоциированным с бесплодием. Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. 2019;19(2):63-67.
40. Шаповалова А.И., Попов Э.Н., Мозговая Е.В. Миомэктомия или консервативное ведение миомы матки: влияние на репродуктивный потенциал. Журнал акушерства и женских болезней. - 2021. - Т. 70. - №5. - С. 95-104.
41. Шкляр А.А. Диагностика, хирургическое лечение и реабилитация женщин репродуктивного возраста с узловой формой аденомиоза: диссертация ... Кандидата медицинских наук: 14.01.01. Шкляр Алексей Алексеевич;[Место защиты: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.академика В.И.Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации - ФГБУ].- Москва, 2015.- 113 с.
42. Шкляр А.А. Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза. А.А. Шкляр, Л.В. Адамян, Е.А. Коган, Н.Б. Парамонова, И.Ф. Козаченко, Т.Ю. Гаврилова. Проблемы репродукции 2015. - № 21. - С. 74-79.
43. Шкляр А.А., Адамян Л.В., Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Козаченко И.Ф., Гаврилова Т.Ю., Кононов С.Н. Трудности диагностики узловой и диффузной форм аденомиоза. Журнал «Акушерство и гинекология» № 3/2015: с.67-72.
44. Abbott J.A. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A)—pathogenesis, diagnosis, and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;40:68-81.
45. Adamyan L.V. Endometriosis? What kind of treatment and when to chose 42th AAGL Global Congress on Minimally Invasive Gynecology. Washington (USA) 2013.
46. Agostinho L, Cruz R, Osório F, et al.: MRI for adenomyosis: a pictorial review. Insights Imaging. 2017; 8(6): 549–56.

47. Aguiar MM, Nagy HJ, Miranda MF, Cavalcanti KS, Jackson L (2016) Diffuse Adenomyosis Treated by Laparoscopic Conservative Surgery: A Case Report. Int J Womens Health Wellness 2:019.
48. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, et al.: Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2018; 25(2): 257–64.
49. As-Sanie S, Till SR, Mowers EL, Lim CS, Skinner BD, Fritsch L, Tsodikov A, Dalton VK, Clauw DJ, Brummett CM. Opioid Prescribing Patterns, Patient Use, and Postoperative Pain After Hysterectomy for Benign Indications. Obstet Gynecol. 2017 Dec;130(6):1261-1268.
50. Bazot M, Cortez A, Darai E, et al.: Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. Hum Reprod. 2001; 16(11): 2427–33.
51. Bazot M, Daraï E: Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. Fertil Steril. 2018; 109(3):389–97.
52. Bazot M, Fiori O, Darai E. Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact onfertility. Evidence from magnetic resonance imaging. Hum Reprod 2006;21:1101–1102.
53. Bozkurt D.K., Bozkurt M., Cil A.S., Barut M.U., Ersahin A.A., Çalıskan E.J. Concomitant use of transvaginal sonography and Doppler indices improve diagnosis of adenomyosis. Journal Of Obstetrics and Gynaecology. 2017;37(7):888-895.
54. Brandsborg B, Nikolajsen L, Kehlet H, Jensen TS. Chronic pain after hysterectomy. Acta Anaesthesiol Scand. 2008 Mar;52(3):327-31.
55. Brandsborg B, Nikolajsen L. Chronic pain after hysterectomy. Curr Opin Anaesthesiol. 2018 Jun;31(3):268-273.
56. Bret A.J, Guillet B. Hystéroplastie reconstitutive sans résection musculaire dans les malformations utérines cause d'avortements à répétition [Reconstructive

hysteroplasty without muscular resection in uterine malformations; a cause of repeated abortion]. Presse Med. 1959 Feb 25;67(10):394-7. French.

57. Brosens J.J, Barker FG, de Souza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. Hum Reprod Update. 1998 Sep-Oct;4 (5):496–502.
58. Brosens, J.J.; de Souza, N.M.; Barker, F.G. Uterine junctional zone, function and disease. Lancet 1995, 346, 558–560.
59. Brucker S.Y, Huebner M, Wallwiener M, et al.: Clinical characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a retrospective, questionnaire- based study. Fertil Steril. 2014; 101(1): 237–241.
60. Bujold E, Jastrow N, Simoneau J, Brunet S, Gauthier RJ. Prediction of complete uterine rupture by sonographic evaluation of the lower uterine segment. Am J Obstet Gynecol. 2009 Sep;201(3):320.e1-6.
61. Campbell L, Emmerson E, Davies F et al. Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor β independent of its antiinflammatory activities. J Exp Med, 2010, 207: 1825–1833.
62. Campo, S.; Campo, V.; Benagiano, G. Infertility and adenomyosis. Obs. Gynecol. Int. 2012, 2012, 786132.
63. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, et al.: Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010; 89(11): 1374–84.
64. Chiang C.H, Chang M.Y, Shiau C.S, Hou H.C, Hsieh T.T, Soong Y.K. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. J Assist Reprod Genet. 1999;16(7):369-372.
65. Crosignani P., Olive D., Bergqvist A. Et al. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. Hum. Reprod. Update. 2006. Vol. 12. № 2. P. 179–189.

66. Cunningham R.K., Horrow M.M., Smith R.J., Springer J. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. Radiographics. 2018;38(5).
67. De la Hera-Lazaro CM, Muñoz-González JL, Perez RO, Vellido-Cotelo R, Díez-Álvarez A, Muñoz-Hernando L, Alvarez-Conejo C, Jiménez-López JS. Radical Surgery for Endometriosis: Analysis of Quality of Life and Surgical Procedure. Clin Med Insights Womens Health. 2016 Mar 7;9:7-11.
68. Demas B.E.; Hricak H.; Jaffe R.B. Uterine MR imaging, effects of hormonal stimulation. Radiology 1986, 159, 123–126.
69. Devlieger R., D'Hooghe T., Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. Hum Reprod Update. 2003;9:139–147.
70. Di Donato N., Montanari G., Benfenati A., et al.: Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 181: 289–93.
71. Donnez O. Cesarean scar defects: management of an iatrogenic pathology whose prevalence has dramatically increased. Fertil Steril. 2020 Apr;113(4):704-716.
72. Eger A., Aigner K., Sonderegger S. Et al. Deltaef1 is a transcriptional repressor of E-cadherin and regulates epithelial plasticity in breast cancer cells. Oncogene 24, 2375–2385 (2005).
73. Exacoustos C., Manganaro L., Zupi E: Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014; 28(5): 655–81.
74. Farquhar C., Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2016. 20(4):603–616
75. Fauconnier A., Huchon C., Chaillou L., Aubry G., Renouvel F., Panel P. Development of a French version of the Endometriosis Health Profile 5 (EHP-5): cross-cultural adaptation and psychometric evaluation. Qual Life Res. 2017 Jan;26(1):213-220.
76. Fedele L., Bianchi S., Zanotti F. Surgery: Fertility after conservative surgery for adenomyomas, Human Reproduction, Volume 8, Issue 10, October 1993, Pages 1708–1710.

77. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. Hum. Reprod Update 1998, 4, 312–322.
78. Fujishita A., Masuzaki H., Khan K.N., et al. Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. Gynecol Obstet Invest. 2004;57:132–138.
79. Gao Y., Shan S., Zhao X., Jiang J., Li D., Shi B. Clinical efficacy of adenomyomectomy using "H" type incision combined with Mirena in the treatment of adenomyosis. Medicine (Baltimore). 2019;98(11):e14579.
80. Gargett, C.E. Uterine stem cells, what is the evidence? Hum. Reprod. Update 2007, 13, 87–101
81. Gear A.R., Camerini D. Platelet chemokines and chemokine receptors, linking hemostasis, inflammation, and host defense. Microcirculation 2003, 10, 335–350.
82. Gordts S., Brosens J.J., Fusi L., Benagiano G., Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. Reprod Biomed Online. 2008;17(2):244–8.
83. Goshtasebi A., Nematollahzadeh M., Hariri FZ.., Montazeri A. The short form endometriosis health profile (EHP-5): translation and validation study of the Iranian version. J Ovarian Res. 2011;4:11. Published 2011 Jul 27.
84. Grigoris F. Laparoscopic excision of uterine adenomyomas, Fertility and Sterility, Volume 89, Issue 4, 2008, Pages 953-961.
85. Grimbizis G.F., Mikos Th., Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. Fertil Steril. 2014;101(2):472-87.
86. Guo S.W.; Mao X.; Ma Q.; Liu X. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. Fertil. Steril. 2013, 99, 231–240.
87. Hampton T. Critics of fibroid removal procedure question risks it may pose for women with undetected uterine cancer. JAMA 2014;311: 891–3.

88. Higham J.M, O'Brien P.M, Shaw R.W. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol. 1990; 97(8):734-739.
89. Hricak H., Alpers C., Crooks L.E., Sheldon P.E. Magnetic resonance imaging of the female pelvis, initial experience. AJR Am. J. Roentgenol. 1983, 141, 1119–1128
90. Huang X., Huang Q., Chen S., et al. Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using double-flap method for diffuse uterine adenomyosis. BMC Women's Health 15, 24 (2015).
91. Jones G., Kennedy S., Barnard A., Wong J., Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. Obstet Gynecol. 2001 Aug;98(2):258-64.
92. Jones G., Jenkinson C., Kennedy S. Development of the Short Form Endometriosis Health Profile Questionnaire: The EHP-5. Quality of Life Research 2014. 13(3), 695–704.
93. Jun-Min X., Zhu Kun-Peng, Zhao Yin-Kai, Zhang Ya-Qin, Fan Xiao-Fan, Zhu Xiao-Yu, Wei Li, Wang Bin. A New Surgical Method of U-Shaped Myometrial Excavation and Modified Suture Approach with Uterus Preservation for Diffuse Adenomyosis. Biomed research international. Vol. 2018 1657237. 9 Jul. 2018.
94. Kawamura R., Mishima Y., Nakagome H., Iwaki A., Kanemaki Y. Shikyusenkinsho ni taisuru kenbikyo-ka-shujutsu. [Microsurgical treatment for uterine adenomyosis.]. J Jpn Soc Gynec Microsurgery 1991;4: 18–21.
95. Kikuchi I., Takeuchi H., Aida T., Kitade M., Shimanuki H., Kinoshita K. To-in deno shikyusenkinsho ni okeru ninyo no onzon shujutsu no kento (A study of fertility preservation surgery in uterine adenomyosis). Obstet. Gynecol. Surg. (Medical View Tokyo). 2003; 14: 93-9.
96. Kishi Y., Yabuta M., Taniguchi F. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? Fertil. Steril. 2014; 102(3): 802-7.
97. Kitawaki J., Noguchi T., Amatsu T., Maeda K., Tsukamoto K., Yamamoto T., Fushiki S., Osawa Y., Honjo H. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and

messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. Biol. Reprod. 1997, 57, 514–519.

98. Konrad L., Dietze R. Ivo Meinhold-Heerlein Epithelial-Mesenchymal Transition in Endometriosis-When Does It Happen? 2020 Jun 18;9(6):1915.

99. Kuan-Hao Tsui, Wen-Ling Lee, Chih-Yao Chen, Bor-Chin Sheu, Ming-Shyen Yen, Ting-Chang Chang, Peng-Hui Wang, Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma, Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 53, Issue 4, 2014, Pages 459-465.

100. Kwack J.Y., Kwon Y.S. Laparoscopic Surgery for Focal Adenomyosis. JSLS. 2017;21(2).

101. Kwack J.Y, Im K.S, Kwon Y.S. Conservative surgery of uterine adenomyosis via laparoscopic versus laparotomic approach in a single institution. J Obstet Gynaecol Res. 2018 Jul;44(7):1268-1273.

102. 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;157(2):206-211.

103. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker, M. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. Arch. Gynecol. Obs. 2015, 291, 917–932.

104. Leyendecker G., Kunz G.Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. Hum. Reprod. 1996, 11, 1542–1551.

105. Leyendecker G., Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis, tissue injury and repair (TIAR). Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2011, 5, 125–142.

106. Leyendecker G., Wildt L., Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis, tissue injury and repair. Arch. Gynecol. Obs. 2009, 280, 529–538

107. Li X., Liu X, Guo S.W. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(2):485-94.

108. Minas V., Dada T. Laparoscopic treatment of endometriosis and effects on quality of life: a retrospective study using the short form EHP-5 endometriosis specific questionnaire. J Obstet Gynaecol. 2014 May;34(4):336-40.

109. Moridi I., Mamillapalli R., Cosar E. Bone Marrow Stem Cell Chemotactic Activity Is Induced by Elevated cxcl12 in Endometriosis. Reprod. Sci. 2017, 24, 526–533.

110. Nabeshima H., Murakami T. Successful Total Laparoscopic Cystic Adenomyomectomy After Unsuccessful Open Surgery Using Transtrocar Ultrasonographic Guiding, Journal of Minimally Invasive Gynecology, Volume 15, Issue 2, 2008,Pages 227-230.

111. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, et al.: How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. Hum Reprod. 2012; 27(12): 3432–9.

112. Nagandla K. [et al.] Hormonal treatment for uterine ademomyosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. - No 11.

113. Nelsen L.M, Lenderking W.R, Pokrzywinski R. Experience of Symptoms and Disease Impact in Patients with Adenomyosis. Patient. 2018 Jun;11(3):319-328.

114. Nezhat C.H, Nezhat F., Roemisch M., Seidman D.S., Nezhat C. Laparoscopic trachelectomy for persistent pelvic pain and endometriosis after supracervical hysterectomy. Fertil Steril 1996. 66(6):925–928

115. Nishida M., Takano K., Arai Y., Ozone H., Ichikawa R. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. Fertil Steril. 2010;94(2):715-9.

116. Novellas S., Chassang M., Delotte J., et al.: MRI characteristics of the uterine junctional zone: From normal to the diagnosis of adenomyosis. AJR Am J Roentgenol. 2011; 196(5): 1206–13.

117. Osada H., Nagaishi M., Teramoto S. Adenomyomectomy by uterine muscle flap method: Clinical outcome and investigation of the preventive effect on uterine rupture. Obstet Gynecol. (Tokyo). 2017;84:1303-1315.

118. Osada H., Silber S., Kakinuma T., et al. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. Reprod Biomed Online. 2011;22:94–99.

119. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. Fertil Steril. 2018;109(3):406-417.

120. Osada H., Nagaishi M., Teramoto S. Adenomyomectomy by uterine muscle flap method: Clinical outcome and investigation of the preventive effect on uterine rupture. Obstet Gynecol (Tokyo), 84 (2017), pp. 1303-1315

121. Osuga Y., Fujimoto-Okabe H., Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. Fertil Steril. 2017; 108(4): 673–8.

122. Ota Y. et al. New surgical technique of laparoscopic resection of adenomyosis under real-time intraoperative ultrasound elastography guidance: (2020). A case report. Heliyon. 6.

123. Parazzini F., Mais V., Cipriani S., Busacca M., Venturini P. GISE. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Resulys from a prospective multicentric study in Italy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Apr;143 (2):103–6.

124. Park C.W., Choi M.H, Yang K.M, et al.: Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Clin Exp Reprod Med. 2016; 43(3): 169–73.

125. Pepas L., Deguara C., Davis C. Update on the surgical management of adenomyosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2012. 24(4):259–264

126. Perelló M.F., Martínez-Zamora M.Á., Torres X., Munrós J., Balasch Cortina J., Carmona F. Endometriotic pain is associated with adenomyosis but not with the compartments affected by deep infiltrating endometriosis. Gynecol Obstet Invest. 2017;82(3):240-246.

127. Peric H., Fraser I.S: The symptomatology of adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006; 20(4): 547–55.

128. Pontis A., D'Alterio M.N., Pirarba S., de Angelis C., Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. Gynecol Endocrinol. 2016;32(9):696-700.

129. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril. 2014 Apr;101(4):927-35.

130. Sarah F. Becker, Rahul Langhe, Chaolie Huang, Doris Wedlich, Jubin Kashef. Giving the right tug for migration: Cadherins in tissue movements, Archives of Biochemistry and Biophysics, Volume 524, Issue 1, 2012, Pages 30-42.

131. Saremi A., Bahrami H., Salehian P., Hakak N., Pooladi A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. Reprod Biomed Online. 2014;28(6):753-760.

132. Schwab K.E. Co-expression of two perivascular cell markers isolates Mesenchymal stem-like cells from human endometrium. Hum. Reprod. – 2007. – Vol. 22. – P. 2903–2911.

133. Selcuk S., Sahin S., Demirci O., Aksoy B., Eroglu M., Ay P., Cam C. Translation and validation of the Endometriosis Health Profile (EHP-5) in patients with laparoscopically diagnosed endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Feb;185:41-4.

134. Seo Jin Oh, Jung-Ho Shin, Tae Hoon Kim, Hee Sun Lee, Jung Yoon Yoo, Ji Yeon Ahn, Russell R. Broaddus, Makoto M. Taketo, John P. Lydon, Richard E. Leach, Bruce A. Lessey, Asgerally T. Fazleabas, Jeong Mook Lim, Jae Wook Jeong. B-

Catenin activation contributes to the pathogenesis of adenomyosis through epithelial-mesenchymal transition. The Journal of pathology.2013; 231(2):210-22.

135. Sheng J., Zhang W.Y., Zhang J.P., et al.: The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. Contraception. 2009; 79(3): 189–93.

136. Streuli I., Dubuisson J., Santulli P., de Ziegler D., Batteux F., Chapron C. An update on the pharmacological managemen tof adenomyosis. Expert Opin Pharmacother 2014. 15(16):2347–2360

137. Struble J., Ryd S., Bedaiwy M.A. Adenomyosis: Clinical Overview. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2016; 23 (2): 164–185.

138. Sun A.J, Luo M., Wang W., Chen R., Lang J.H. Characteristics and efficacy of modified adenomyomectomy in the treatment of uterine adenomyoma. Chin Med J (Engl) 2011;124:1322–6.

139. Takeuchi H., Kitade M., Kikuchi I., Kikuchi I., Shimanuki H., Kumakiri J., et al. Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: a novel method. J Minim Invasive Gynecol 2006;13:150–4.

140. Tan J., Yong P. A critical review of recent advances in the diagnosis, classification, and management of uterine adenomyosis, Current Opinion in Obstetrics and Gynecology: August 2019 - Volume 31 - Issue 4 - p 212-221.

141. Tapmeier T. T. A pale way to understand adenomyosis? Fertility and Sterility. – 2015. – Vol. 104, № 6. – P. 1378–1378.

142. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, et al.: Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case-control study. Hum Reprod. 2010; 25(5): 1177–82.

143. Taylor C.T. Ancient atmospheres and the evolution of oxygen sensing via the hypoxia-inducible factor in metazoans. Physiology 2010, 25, 272–279.

144. Thabet A., Alshehri M. Effect of Pulsed High-Intensity Laser Therapy on Pain, Adhesions, and Quality of Life in Women Having Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. Photomed Laser Surg. 2018 Jul;36(7):363-369.

145. Turnbull L.W., Manton D.J., Horsman A., Killick S.R. Magnetic resonance imaging changes in uterine zonal anatomy during a conception cycle. Br. J. Obs. Gynaecol. 1995, 102, 330–331.

146. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, et al.: A sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018.

147. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, et al.: Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 46(3): 284–98.

148. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al.: Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. Fertil Steril. 2018; 109(3): 398–405.

149. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283.

150. Vannuccini S., Tosti C., Carmona F., Huang S. J., Chapron C., Guo S.-W., Petraglia F. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Reproductive biomedicine Online. 2017;35(5):592-601.

151. Vries K., Lyons E.A., Ballard G., Levi C.S. Contractions of the inner third of the myometrium. Am. J. Obs. Gynecol. 1990, 162, 679–682.

152. Wagner D.D., Burger P.C. Platelets in inflammation and thrombosis. Arter. Thromb. Vasc. Biol. 2003, 23, 2131–2137.

153. Wang J., Deng X., Yang Y., Yang X., Kong B., Chao L. Expression of GRIM-19 in adenomyosis and its possible role in pathogenesis. Fertil Steril. 2016;105(4):1093–101.

154. Wang J., Yen C., Lee C., Soong Y. Laparoscopic uterine artery ligation for treatment of symptomatic adenomyosis. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2002;9(3):293-296.

155. Wang P., Fuh J, Chao H., Liu W., Cheng M., Chao K. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? J Obstet Gynaecol Res 2019. 35(3):495–502

156. Wang X.; Mamillapalli R.; Mutlu L.; Du H.; Taylor H.S. Chemoattraction of bone marrow-derived stem cells towards human endometrial stromal cells is mediated by estradiol regulated CXCL12 and CXCR4expression. Stem. Cell Res. 2015, 15, 14–22.

157. Yamamoto T., Noguchi T., Tamura T. Kitawaki J., Okada H. Evidence for estrogen synthesis in adenomyotic tissues. Am. J. Obs. Gynecol. 1993, 169, 734–738.

158. Younes G., Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. Fertil Steril. 2017; 108(3): 483–490.e3.

159. Zhang P.J., Sun Y.T., Ma L. ZEB1: at the crossroads of epithelial-mesenchymal transition, metastasis and therapy resistance. Cell Cycle. 2015;14(4):481–487.

160. Zhu L., Chen S., Che X., Xu P., Huang X., Zhang X. Comparisons of the efficacy and recurrence of adenomyomectomy for severe uterine diffuse adenomyosis via laparotomy versus laparoscopy: a long-term result in a single institution. J Pain Res. 2019;12:1917-1924

161. Zingg H., Rozen F., Chu K., Larcher A., Arslan A. Oxytocin and oxytocin receptor gene expression in the uterus. Recent Prog. Horm. Res. 1995, 50, 255–273