

Аденоміоз: діагностика, тактика лікування та відновлення репродуктивної функції

П.М. Прудніков

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: зниження частоти порушень репродуктивної функції та гестаційних ускладнень у жінок із різними формами аденоміозу на підставі вивчення нових аспектів патогенезу вузлової та дифузних форм, а також розроблення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів залежно від форми аденоміозу.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у три етапи. На I етапі було обстежено 200 жінок репродуктивного віку з аденоміозом, які звернулися для хірургічного лікування до відділення оперативної гінекології. На II етапі обстежені 100 жінок репродуктивного віку, які були прооперовані з приводу безплідності, спричиненої наявністю вузлової або дифузної форм аденоміозу 1-го та 2-го ступеня. Усім пацієнткам було проведено лікування безплідності із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій: екстракорпоральне запліднення або ICSI. На III етапі було вивчено особливості перебігу вагітності та пологів у 33 зі 100 жінок (з II етапу), які проходили різні програми допоміжних репродуктивних технологій. У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імуногістохімічні, морфологічні, психологічні та статистичні методи.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що проблема збереження репродуктивного здоров'я у жінок з різними формами аденоміозу є достатньо актуальною і відповідає усім сучасним вимогам. Розроблений нами алгоритм ведення жінок з різними формами аденоміозу, починаючи зі своєчасної діагностики, оперативного лікування, відновлення репродуктивної функції і завершуючи перебігом вагітності та пологів, дозволяє знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я у жінок репродуктивного віку з аденоміозом.

Заключення. Отримані результати дозволяють рекомендувати даний алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: аденоміоз, дифузна форма, вузлова форма, безплідність, діагностика, лікування, вагітність, пологи.

Серед основної патології репродуктивної системи сьогодні одне з провідних місць посідає генітальний ендометріоз [1–3]. Основними причинами розвитку даної патології є високий рівень дисгормональних порушень у репродуктивний період, значна частота запальних змін органів малого таза, несприятливий вплив екологічних чинників, високий рівень супутньої соматичної захворюваності тощо [4–6].

У структурі різних форм генітального ендометріозу одне з перших місць посідає аденоміоз, частота якого постійно зростає, особливо у поєднанні з лейоміомою матки і гіперпластичними процесами ендометрія [7].

Виникнення і розвиток аденоміозу супроводжується, окрім порушень менструальної і генеративної функцій, складними реакціями регуляторних систем, що зумовлює зміни діяльності всього жіночого організму і характеризує процес його дезадаптації в нових умовах, різко погіршуючи загальний стан і якість життя. Це нерідко призводить до інвалідизації жінок у репродуктивному віці [4, 8].

Незважаючи на значне число наукових публікацій з проблем генітального ендометріозу, не можна вважати всі наукові питання даної проблеми повністю вирішеними. Наукові і практичні дослідження щодо підвищення ефективності ендоскопічної діагностики і лікування аденоміозу, відновлення репродуктивної функції з використанням допоміжних репродуктивних технологій, а також особливості перебігу вагітності і пологів у цих пацієнток є перспективними і мають важливе соціальне значення для збережен-

ня репродуктивного здоров'я жінок і зниження частоти гестаційних ускладнень.

Мета дослідження: зниження частоти порушень репродуктивної функції та гестаційних ускладнень у жінок із різними формами аденоміозу на підставі вивчення нових аспектів патогенезу вузлової та дифузних форм, а також розроблення алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів залежно від форми аденоміозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети дослідження були проведені у три етапи.

На I етапі було обстежено 200 жінок репродуктивного віку з аденоміозом (Ад), які звернулися для хірургічного лікування до відділення оперативної гінекології. У даному дослідженні була використана загальноприйнята класифікація [1, 9], у якій приведено два терміни, що описують формування ендометріодних гетеротопій у товщі міометрія – «внутрішній ендометріоз» і «аденоміоз». Дослідження мало ретроспективно-проспективний характер. Для порівняльного аналізу різних форм захворювання пацієнток було розподілено на дві групи:

- 1-а група – 100 жінок з вузловою формою Ад;
- 2-а група – 100 пацієнток з дифузною формою Ад.

До контрольної групи увійшли 25 жінок репродуктивного віку без гінекологічної патології.

Критерії включення до дослідження на I етапі:

- вік пацієнток від 18 до 55 років;
- наявність симптоматичного Ад (гіперменструальний синдром, больовий синдром);
- відсутність ефекту або неповний ефект від консервативної терапії;
- оперативне лікування з гістологічним підтвердженням діагнозу.

Критерії виключення на I етапі:

- онкологічні захворювання будь-якої локалізації.

На II етапі дослідження обстежені 100 жінок репродуктивного віку, які були прооперовані з приводу безплідності, спричиненої наявністю вузлової або дифузної форм Ад 1-го та 2-го ступеня. Усім пацієнткам було проведено лікування безплідності із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) – екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) або ЕКЗ/ICSI.

Критеріями включення пацієнток до дослідження були:

- фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) ≤ 12 МО/л;
- антимюллерів гормон (АМГ) $\geq 0,5$ нг/мл;
- операція з приводу аденоміозу в анамнезі;
- стимуляція яєчників у протоколі ЕКЗ з використанням антагоністів ГнРГ (ант-ГнРГ).

Критеріями виключення були:

- ІМТ ≥ 30 кг/м²;
- міома матки діаметром більше 2 см і деформуюча порожнину матки;
- Ад 3–4-го ступеня;
- загальні протипоказання для протоколу ЕКЗ і настання вагітності.

Залежно від варіанта ад'ювантної гормональної терапії перед вступом до протоколу ЕКЗ (ЕКЗ/ICSI) всіх обстежуваних пацієнток (n=100) було розподілено на три групи:

- до 3-ї групи увійшли 30 пацієнток, які отримували дієногест протягом 3–6 міс,
- до 4-ї групи – 40 пацієнток, які отримували препарати а-ГнРГ протягом 3–6 міс,

• до 5-ї групи включено 30 жінок, які не отримували гормональної терапії Ад перед застосуванням протоколу ЕКЗ.

Пацієнтки 3-ї та 4-ї груп, які отримували гормональну терапію перед застосуванням ДРТ, були з вузловою формою Ад (1-а група), а жінки 5-ї групи, які не отримували гормональної терапії, були з дифузною формою Ад (2-а група). Таке розподілення зроблено із урахуванням впливу різних варіантів гормональної терапії на віддалені наслідки оперативного лікування різних форм Ад.

На III етапі дослідження було вивчено особливості перебігу вагітності та пологів у 28 зі 100 жінок (з II етапу), які проходили різні програми ДРТ, з них:

- 13 пацієнток з 3-ї групи (вузлова форма Ад та отримання дієногесту), які сформували 3.1 підгрупу;
- 11 пацієнток з 4-ї групи (вузлова форма Ад, які отримували агоністи ГнРГ – а-ГнРГ) увійшли до 4.1 підгрупи;
- 4 жінки після оперативного лікування дифузної форми Ад, які не отримували гормональної корекції.

Отже, протягом усього дослідження був використаний єдиний методологічний підхід – вивчення різних форм Ад (вузлової та дифузної) на всіх трьох етапах – оперативне лікування, відновлення репродуктивної функції та перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імуногістохімічні, морфологічні, психологічні та статичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними клініко-діагностичними та лікувальними відмінностями у жінок з різними формами Ад є:

- вік пацієнток з дифузною формою порівняно з вузловою більше на $4,2 \pm 0,3$ року;
- частота основних форм соматичної захворюваності (нейроциркуляторна дистонія та тиреоїдна дисфункція) у жінок з дифузною формою вище на $3,9 \pm 0,3\%$;
- середня тривалість перебігу дифузної форми більше, ніж вузлової, на $2,8 \pm 0,3$ року;
- частота диспареунії вище у жінок з вузловою формою на $19,1 \pm 1,9\%$;
- гістероскопію с подальшим морфологічним дослідженням виконують частіше жінкам з дифузною формою – на $25,0 \pm 2,0\%$;
- консервативну міомектомію частіше виконували пацієнткам з вузловою формою – на $13,0 \pm 1,3\%$.

Ефективність ехографічної діагностики вузлової форми Ад становить 70,0%, а дифузної – 91,0%; магнітно-резонансної томографії відповідно 92,0% та 100,0%. Найбільш характерними ехографічними ознаками дифузної Ад є:

- збільшення передньозаднього розміру матки (85,0%);
- ехо-негативні трубчасті утворення, що виходять з ендометрія і направлені у товщу м'язового шару (80,0%);
- наявність у зоні базального шару ендометрія гіпо- і анехогенних утворень округлої або овоїдної форми (76,0%);
- неоднакова товщина базального шару ендометрія на різних ділянках (77,0%);
- забуленисть або посіченість базального шару ендометрія (72,0%);
- одна зі стінок матки перевищує за товщиною іншу (61,0%).

Ендокринологічні порушення у жінок з Ад не залежать від форми та характеризуються: достовірним зниженням рівня тиреоїдного гормону – ТТГ ($p < 0,05$) та тригліцеридів – ТГ ($p < 0,05$) на тлі збільшення вмісту fT4 ($p < 0,05$) та антитіл до тиреопероксидази – АТ-ТПО ($p < 0,05$); достовірним підвищенням вмісту ФСГ ($p < 0,05$), лютеїнізуючого гормону – ЛГ ($p < 0,05$) та естрадіолу ($p < 0,05$); достовірним підвищенням рівнів 17-гідроксипрогестерону – 17-ОП ($p < 0,05$), вільного тестостерону ($p < 0,05$), дегідроепіандростерону сульфату – ДГЕА-С ($p < 0,05$) та кортизолу ($p < 0,05$).

Сумарна частота органозберігальних операцій у жінок з Ад становить 37,7% та залежить від форми: при вузловій формі – 59,0% та при дифузній – 15,0%. Основним доступом оперативного лікування є лапароскопічний – 95,0%, лапаротомічний становить лише 5,0%.

Найбільш інформативними кореляційними зв'язками різних імуногістохімічних показників є наступні:

– у пацієнток з дифузною Ад експресія естрогенових рецепторів в епітелії гетеротопії має прямий кореляційний зв'язок з експресією естрогенових рецепторів у стромі (коефіцієнт кореляції $0,81$; $p < 0,05$);

– при дифузній формі встановлена пряма сильна кореляція між експресією естрогенових рецепторів в епітелії з експресією там же рецепторів прогестерону (коефіцієнт кореляції $0,89$; $p < 0,05$), а також рецепторів прогестерону у стромі гетеротопії (коефіцієнт кореляції $0,93$; $p < 0,05$) і прилеглому міометрії (коефіцієнт кореляції $0,91$; $p < 0,05$);

– при вузловій формі Ад експресія естрогенових рецепторів в епітелії гетеротопії прямо корелює з експресією естрогенових рецепторів у стромі (коефіцієнт кореляції $0,86$; $p < 0,05$);

– при вузловій формі Ад спостерігається пряма сильна кореляція між експресією естрогенових рецепторів в епітелії з експресією там же рецепторів прогестерону (коефіцієнт кореляції $0,90$; $p < 0,05$), а також рецепторів прогестерону у стромі гетеротопії (коефіцієнт кореляції $0,87$; $p < 0,05$) і прилеглому міометрії (коефіцієнт кореляції $0,86$; $p < 0,05$);

– тільки при вузловій формі Ад експресія антионкогена РТЕН у стромі гетеротопії корелює з експресією цього самого гена в епітелії (коефіцієнт кореляції $0,87$; $p < 0,05$);

– експресія маркера клітинної проліферації Ki-67 як у пацієнток з дифузною, так і у жінок з вузловим Ад має прямий корелятивний зв'язок з експресіями прогестеронових (коефіцієнт кореляції $0,82$; $p < 0,05$) та естрогенових рецепторів (коефіцієнт кореляції $0,84$; $p < 0,05$);

– експресія антионкогена РТЕН у пацієнток з вузловим Ад має пряму достовірну кореляцію з експресією Ki-67 як у стромі гетеротопії (коефіцієнт кореляції $0,43$; $p < 0,05$), так і в епітелії (коефіцієнт кореляції $0,83$; $p < 0,05$).

Отже, вузлову і дифузну форми необхідно розглядати як форми-фази Ад, при цьому за гістологічними характеристиками і за зміною імуногістохімічних маркерів вузлова форма може передувати дифузній формі, що підтверджується виявленням поєднання вузлової і дифузної форм. Необхідне виділення форм Ад на етапі підготовки до оперативного лікування, позаяк своєчасна діагностика саме вузлової форми дозволить підвищити частоту органозберігальних операцій у жінок з порушеннями репродуктивної функції під час ефективного відновлювального лікування та подальшого використання ДРТ.

Тактика ДРТ у жінок після оперативного лікування залежить від своєчасно діагностованої форми Ад, результатів імуногістохімічного обстеження та повинна включати на етапі підготовки до програм препаратів дієногесту або а-ГнРГ з індивідуальним підбором дози. У жінок з дифузною формою Ад в анамнезі можливо відмовитись від гормональної терапії на етапі підготовки до програм ДРТ.

Ефективність ДРТ залежить від форми Ад і становить при вузловій формі 43,3% (за використання дієногесту) та 37,5% (за використання а-ГнРГ), а при дифузній формі – 16,7%.

Результати кореляційного аналізу клініко-анамнестичних даних і особливостей протоколу стимуляції яєчників з частотою настання біохімічної і клінічної вагітності свідчать про значущу кореляційну залежність між показниками оваріального резерву і кількістю фолікулів більше 17 мм у день введення тригера, а отже, і отриманих ооцитів під час ТВП.

Для прогнозування настання вагітності після перенесення ембріонів важливим параметром є якість переносимих ембріонів, при цьому найбільша кількість вагітностей (90%) настає у разі перенесення ембріонів класу А. Відзначено сильну кореляцію ($R=0,509$) рівня АМГ сироватки крові з кількістю ембріонів класу А. Вплив загальної дози гонадотропінів, використаної у протоколі стимуляції яєчників, також достовірно взаємопов'язаний з кількістю ембріонів класу А ($R=-0,269$).

Під час оцінювання впливу клініко-анамнестичних даних на частоту настання вагітності спостерігалась негативна кореляція між віком пацієнток ($r_{bs}=-0,209$) і загальною дозою гонадотропінів при стимуляції овуляції ($r_{bs}=-0,197$). Позитивна кореляція виявлена між частотою настання вагітності та кількістю антральних фолікулів ($r_{bs}=0,234$) і, більшою мірою, кількістю ембріонів класу А ($r_{bs}=0,364$).

Вагітність та пологи у жінок з Ад в анамнезі після використання програм ДРТ характеризуються значною частотою:

- невиношування – 15,2% (9,1% – мимовільне переривання та 6,1% – завмерла вагітність);
- плацентарної дисфункції (44,4%);
- затримки розвитку плода (30,4%);
- передчасних пологів (6,1%);
- абдомінального розродження (74,1%).

Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок з Ад в анамнезі характеризується високим рівнем порушень з боку функціонального стану плода (30,4%), плаценти (44,4%) та об'єму навколоплідних вод (21,1%) на тлі виражених гемодинамічних і ендокринологічних порушень, в основному субкомпенсованого характеру, але у низці випадків – і декомпенсованими змінами, що призводить до високої частоти оперативного розродження (74,1%). Залежно від форм Ад та методів гормональної корекції найменш сприятливу ситуацію відзначено у жінок з вузловою формою, які отримували а-ГнРГ на етапі відновлення репродуктивної функції.

Аденомиоз: диагностика, тактика лечения и восстановления репродуктивной функции П.М. Прудников

Цель исследования: снижение частоты нарушений репродуктивной функции и гестационных осложнений у женщин с различными формами аденомиоза на основе изучения новых аспектов патогенеза узловой и диффузных форм, а также разработка алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий в зависимости от формы аденомиоза.

Материалы и методы. Исследование проведено в три этапа. На I этапе было обследовано 200 женщин репродуктивного возраста с аденомиозом, которые обратились для хирургического лечения в отделение оперативной гинекологии. На II этапе исследования обследованы 100 женщин репродуктивного возраста, которые были прооперированы по поводу бесплодия, вызванного наличием узловой или диффузной форм аденомиоза I-й и 2-й степени. Всем пациенткам было проведено лечение бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий – экстракорпоральное оплодотворение или ICSI. На III этапе были изучены особенности течения беременности и родов у 33 из 100 женщин (из II этапа), которые проходили различные программы вспомогательных репродуктивных технологий. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эхографические, доплерометрические, эндокринологические, иммуногистохимические, морфологические, психологические и статические методы.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что проблема сохранения репродуктивного здоровья у женщин с различными формами аденомиоза является достаточно актуальной и соответствует всем современным требованиям. Разработанный нами алгоритм ведения женщин с различными формами аденомиоза, начиная со своевременной диагностики, оперативного лечения, восстановления репродуктивной функции и заканчивая течением беременности и родов, позволяет снизить частоту нарушений репродуктивного здоровья у женщин репродуктивного возраста с аденомиозом.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать данный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: аденомиоз, диффузная форма, узловая форма, бесплодие, диагностика, лечение, беременность, роды.

Сведения об авторе

Прудников Павел Михайлович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5, E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамьян Л.В., Бобкова М.В., 2015. Современные подходы к лечению эндометриоза // Акушерство и гинекология: 3: 10-14.
2. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., 2010. Эндометриозы. – М.: Медицина : 317.
3. Баскаков В.П., 2009. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина : 240.
4. Баскаков П.М., Літвінов В.В., Хоmulенко І.А., 2009. Використання декапептилу-3,75 у комплексі реабілітаційних заходів після лапароскопічного лікування ендометріозу // Педіатрія, акушерство та гінекологія: 5: 120-121.
5. Давыдов А.И., Пашков В.М., 2010. Генитальный эндометриоз / Клиничес-

Тактика ведення вагітності у жінок з Ад в анамнезі залежить від функціонального стану фетоплацентарного комплексу з використанням гормональної та метаболічної терапії, а також переважним розродженням абдомінальним шляхом.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що проблема збереження репродуктивного здоров'я у жінок з різними формами аденоміозу (Ад) є достатньо актуальною і відповідає усім сучасним вимогам. Розроблений нами алгоритм ведення жінок з різними формами Ад, починаючи зі своєчасної діагностики, оперативного лікування, відновлення репродуктивної функції і завершуючи перебігом вагітності та пологів, дозволяє знизити частоту порушень репродуктивного здоров'я у жінок репродуктивного віку з Ад.

Отримані результати дозволяють рекомендувати даний алгоритм для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Adenomyosis: diagnostics, tactics of treatment and rehabilitation of genesial function P.M. Prudnikov

The objective: depression | frequencies | disturbances | genesial function and gestational complications at | women with various forms of an adenomyosis on the basis of studying of new aspects of pathogenesis nodal and diffuse forms, and also development of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitational actions depending on an adenomyosis form.

Materials and methods. Researches were conducted in three stages. At 1 stage 200 women of genesial age with an adenomyosis who addressed for surgical treatment in unit of operational gynecology were surveyed. At the 2nd stage of researches 100 women of genesial age who were operative concerning the sterility caused by existence of nodal or diffuse forms of an adenomyosis I and II to degree were surveyed. To all patients sterility treatment with use of auxiliary genesial technologies – an extracorporal fertilization or ICSI was carried out. At the 3rd stage we studied features of a course of pregnancy and labors at 33 of 100 women (the 2nd stage) who had various programs of auxiliary genesial technologies. The complex of the conducted researches included clinical, ekhografical, dopplerometrical, endocrinologic, immunohistochemical, morphological, psychological and static methods.

Results. Results of the conducted researches testify that the problem of conservation of genesial health at women with various forms of an adenomyosis is rather actual and conforms to all modern requirements. The algorithm of maintaining women developed by us with various forms of an adenomyosis, since well-timed diagnostics, expeditious treatment, rehabilitation of genesial function and finishing the course of pregnancy and labors allows to reduce the frequency of disturbances of genesial health at women of genesial age with an adenomyosis.

Conclusion. The received results allow to recommend them for wide use in practical health care.

Key words: adenomyosis, various forms, sterility, diagnostics, treatment, pregnancy, labors.

- кие лекции по акушерству и гинекологии. М.: Медицина : 241-261.
6. Коханевич Е.В., Дудка С.В., Судома И.О., 2001. Современные методы диагностики и лечения генитального эндометриоза // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. К.: 340-342.
7. Antoni J. Duleba, 2008. Diagnosis of endometriosis // Obstet. Gynecol. Clin. : 24 : 331-332.
8. Audebert A.J.M., 2010. Formes occultes et minimes de l'endometriose: strategie therapeutique // Rev. Franc. Gynecol. Obstet. : 85 : 2 : 79-84.
9. Barbieri R.L., 2012. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. : 162 : 2 : 565-567.

Статья поступила в редакцию 22.10.2018