

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ № 2

КАФЕДРА АКУШЕРСТВА, ГІНЕКОЛОГІЇ ТА ОНКОЛОГІЧНОЇ  
ГІНЕКОЛОГІЇ



## ОФІСНА ГІСТЕРОСКОПІЯ

*Навчальний посібник для самостійної роботи слухачів*

Харків

2022

*Затверджено Вченою радою  
Харківської медичної академії післядипломної освіти  
(протокол №1 від 21.01. 2022 р.)*

**Установа-розробник:**

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України.

**Автори:**

**М. І. Козуб** — д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2;

**М. М. Козуб** — д-р мед. наук, професор кафедри акушерства, гінекології та онкологічної гінекології;

**К. П. Скибіна** — аспірант кафедри акушерства і гінекології № 2.

**Рецензенти:**

**І. В. Лахно** — д-р мед. наук, проф., в. о. завідувача кафедри перинатології, акушерства і гінекології ХМАПО;

**В. В. Лазуренко** — д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології № 2 ХНМУ.

## Зміст

Список умовних скорочень.....	4
Запитання для первинного контролю знань.....	6
Вступ.....	7
Показання, протипоказання до офісної гістероскопії.....	8
Апаратура та техніка виконання офісної гістероскопії.....	10
Офісна гістероскопія у пацієнок з поліпами ендометрія.....	
Офісна гістероскопія у пацієнок з аденоміозом.....	15
Офісна гістероскопія у пацієнок з лейоміомою матки.....	19
Офісна гістероскопія у пацієнок з гіперплазією та атиповою гіперплазією ендометрія.....	30
Офісна гістероскопія а пацієнок з АМК-С, АМК-О, АМК-Е, АМК-Е	36
Офісна гістероскопія у пацієнок з істмоцеле.....	41
Офісна гістероскопія у пацієнок із синдромом Ашермана.....	43
Офісна гістероскопія у пацієнок з безпліддям.....	47
Запитання для підсумкового контролю знань.....	49
Література.....	55

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АМК — аномальна маткова кровотеча

ВООЗ — всесвітня організація охорони здоров'я

МСГ — метросальпінгографія

ДРТ — допоміжна репродуктивна технологія

УЗД — ультразвукове дослідження

ЕКЗ — екстракорпоральне запліднення

Fas1 — fas-ліганд

Fas — трансмембранний білок типу II, який належить до сімейства факторів некрозу пухлин

КОК — комбіновані оральні контрацептиви

аГн-РГ — антагоністи гонадотропін-рилізінг гормону

TNF — фактор некрозу пухлин

ІЛ-6 — інтерлейкіни-6

ІЛ-8 — інтерлейкіни-8

ММР — матриксна металопротеїназа

МРТ — магнітно-резонансна томографія

ЛНГ-ВМС — внутрішньоматкова система з левоноргестрелом

ЕМА — емболізація маткових артерій

ІМТ — індекс маси тіла

КДК — колірне доплерівське картування

PRF — частота повторення імпульсу

ADAM-15 — дезінтегрини і трансмембранні металопротеїнази-15

ADAM-17 — дезінтегрини і трансмембранні металопротеїнази-17

ВМК — внутрішньоматкові контрацептиви

EGF — епідермальний фактор росту

IGFBP — інсуліноподібний фактор росту

IGF-I — інсуліноподібний фактор росту-1

FGF — фактор росту фібробластів

МСК — мезенхімальні стовбурові клітини

VEGF — фактор росту ендотеліальних клітин

HGF — фактор росту гепатоцитів

## ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Хто є засновником офісної гістероскопії? [4]
2. Які показання до проведення офісної гістероскопії? [4]
3. Які протипоказання до проведення офісної гістероскопії? [4, 6]
4. Які переваги офісної гістероскопії? [4, 10, 13, 26]
5. Які переваги офісної гістероскопії у діагностиці жіночого безпліддя? [4, 5, 18]
6. Які переваги офісної гістероскопії у виявленні та лікуванні поліпів ендометрія? [4, 12, 23, 26]
7. Які переваги офісної гістероскопії у діагностиці аденоміозу? [4, 14]
8. Які переваги офісної гістероскопії у діагностиці субмукозної лейоміоми матки? [4, 12, 26]
9. Які переваги офісної гістероскопії у діагностиці гіперплазії едометрія? [4, 7, 26]
10. Які переваги офісної гістероскопії у діагностиці істмоцеле? [2, 3]
11. Які переваги офісної гістероскопії у діагностиці синдрому Ашермана? [1, 4, 16, 26]

## ВСТУП

Засновником гістероскопії є німецький вчений Р. Bossini, який розробив ендоскоп для огляду внутрішніх органів тіла людини, названий ним Lichlieter (провідник світла). У 1869 р. другий німецький вчений D. Pantaleoni виконав огляд порожнини матки за допомогою модифікованого цистоскопа. У 70-х роках ХІХ ст. вчений М. Nitze застосував першу оптичну систему, що дозволяла одержати збільшене зображення. Гістероскоп Хейдельберга є модифікацією цистоскопа Nitze, однак мав додатковий канал для ірригації та аспірації розчинів.

У жовтні 1925 р. американський вчений L. C. Rubin вперше застосував вуглекислий газ як середовище для заповнення порожнини матки. В СРСР розвитку гістероскопії сприяли дослідження академіка Персіанінова Л. С. (1970) та академіка Савельєвої Г. М. (1976), а в Україні підсумки досліджень по застосуванню гістероскопії в лікуванні жіночого безпліддя наведені в монографії академіка В. І. Грищенко та професора М. І. Козуба «Ендоскопія в діагностиці і лікуванні жіночого безпліддя» (1998). У 2000 р. S. Vetocchi (Італія) впровадив гістероскопічне обстеження і лікування в амбулаторних умовах без анестезії та додаткових інструментів та назвав ці втручання «офісна гістероскопія», яка дає змогу виключити практично всі травмуючі фактори, що знижує больові відчуття у пацієнтки та забезпечує кращу переносимість процедури жінками. Використання мініендоскопів, атравматичного введення інструментів привели до формування нового виду втручань «no touch» — безконтактної гістероскопії або піхвового введення гістероскопа, що передбачає проведення офісного гістероскопа через піхву, шийку матки в порожнину матки без використання дзеркал, пульових щипців, аналгезії або анестезії.

## **Показання та протипоказання до офісної гістероскопії**

Термін виконання офісної гістероскопії зумовлюється метою дослідження. У пацієток з безпліддям її виконують в період «імплантаційного вікна» з проведенням біопсії ендометрія, а в усіх інших випадках — у ранню проліферативну фазу — 6–10 день менструального циклу.

### Показання для проведення гістероскопії в ургентному порядку:

1. Мено- чи метрорагія.
2. Метрорагія після вагітності.
3. Народження субмукозної міоми.
4. Некроз субмукозної міоми.

### Показання для проведення гістероскопії в плановому порядку:

1. Дисфункціональні маткові кровотечі.
2. Поліп ендометрія.
3. Аденоміоз.
4. Субмукозна міома матки.
5. Гіперплазія ендометрія, атипова гіперплазія (у спеціалізованих закладах). Підозра на рак ендометрія.
6. Істмоцеле;
7. Внутрішньоматкові синехії (синдром Ашермана).
8. Аномалії розвитку матки.
9. Чужорідні тіла у порожнині матки.
10. Неплідність, пов'язана з матковим фактором або проксимальною трубною оклюзією.
11. Підготовка до проведення допоміжних репродуктивних технологій.



12. Моніторинг ефективності лікування гіперпластичних процесів ендометрія.

Протипоказання до проведення гістероскопії:

1. Профузна маткова кровотеча.
2. Вагітність.
3. Гострі запальні захворювання жіночих статевих органів.
4. Інфекційні захворювання (грип, ангіна, пневмонія, пієлонефрит та ін.).
5. Рак шийки матки, інфільтративний рак ендометрія.
6. Цервікальний стеноз.

ВООЗ рекомендує застосовувати офісну гістероскопію у всіх випадках виявлення патологічного внутрішньоматкового процесу під час виконання метросальпінгографії (МСГ) або ультразвукового обстеження матки, а також у жінок після невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Чисельні закордонні європейські спеціалісти використовують офісну гістероскопію як первинне обстеження пацієток з безпліддям.

Згідно з даними літератури, при проведенні МСГ є велика кількість псевдо позитивних та псевдо негативних результатів порівняно з офісною гістероскопією.

УЗД обстеження є основним методом виявлення внутрішньоматкової патології на амбулаторному етапі, однак у 15–25 % пацієток з безпліддям внутрішньоматкова патологія, що виявляється під час виконання офісної гістероскопії є «знахідкою», хоча ці пацієнтки проходили УЗД обстеження і у них не було знайдено будь-яких змін у цервікальному каналі і порожнині матки.

## Техніка виконання офісної гістероскопії

При проведенні офісної гістероскопії пацієнтку вкладають у літотомічний стан. Головний кінець повинен завжди знаходитися у припіднятому положенні. Зовнішні статеві органи та піхва антисептиками не обробляються. Офісний гістероскоп вводиться у заднє склепіння піхви. Після розправлення стінок піхви проводиться огляд її стінок та піхвової частини шийки матки, а надалі гістероскоп вводиться в цервікальний канал. З метою мінімізації подразнення больових рецепторів використовуються гістероскопи овального чи круглого профілю. Овальний профіль гістероскопа при розмірах 3,5–4,5 мм значно мінімізує дискомфорт пацієнтки. Після проходження через внутрішнє вічко гістероскоп повертається на 90 градусів в стандартне положення, і порожнина матки розширюється за рахунок фізіологічного розчину, що надходить у порожнину матки від гістеропомпи під тиском 25–40 мм рт. ст. та швидкістю 200–350 мл/хв, а тиск відсмоктування устанавлюється на рівні 0,2 бари.

Після того, як порожнина матки розширилася, виконується оглядова гістероскопія: огляд задньої, передньої та бічних стінок матки, гирла маткових труб, перешийку.

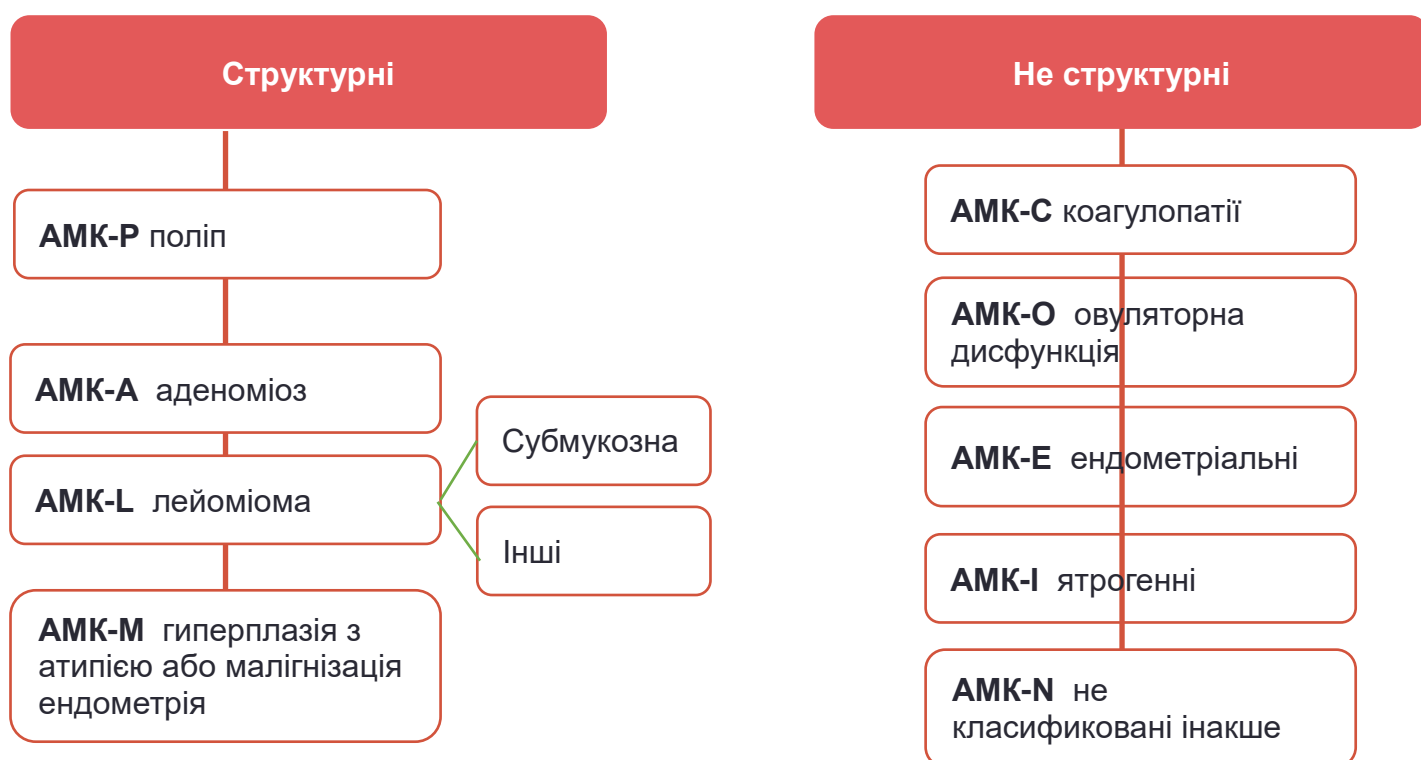
Нове покоління гістероскопів з каналом для операційних інструментів діаметром 1,8 мм (5Fr) дає змогу застосовувати різні ендоскопічні інструменти при лікуванні внутрішньоматкової патології.

Наявність мікроінструментів (щипці, ножиці, біполярний електрод) та лазерної апаратури дають змогу проводити прицільну біопсію, видалення поліпів, розсічення синехій та перегородок у порожнині матки.

Наявність електроінструментів (монополярних чи біполярних) диктує необхідність застосування різних розчинів для розширення порожнини матки: 5 % розчину глюкози чи фізіологічного розчину.

Особливе місце належить високоенергетичним лазерам — Nd-YAG. Застосування цього лазера зумовлене проникненням його випромінювання на глибину 4–6 мм, що робить його застосування можливим при розсіченні внутрішньоматкових синехій, абляції ендометрія при аномальних маткових кровотечах, видаленні лейоматозних вузлів, поліпів, лікуванні аденоміозу.

Лазерно-хірургічні втручання виконуються під час заповнення порожнини матки (ізотонічним розчином) під внутрішньовенною анестезією.



**Рис. 1.** Причини аномальних маткових кровотеч

### **Офісна гістероскопія при ендометріальних поліпах**

Ендометріальний поліп — локалізована доброякісна пухлина, що виходить з базального шару ендометрія. Трапляється у 32 % пацієток із внутрішньоматковими захворюваннями.

Поліпи поділяються на:

- 1) залозисті поліпи, які виходять з базального шару, що складаються зі стромати залоз;
- 2) залозисто-фіброзні поліпи, що складаються зі сполучнотканинної стромати та обмеженої кількості залоз;
- 3) фіброзні поліпи, багаті на сполучну тканину з малою кількістю або відсутністю залоз.

Поліпи мають ніжку, що складається з фіброзної або гладком'язової тканини, і не мають власної оболонки. У поліпі можуть бути змінені атипові клітини або поліп може бути аденоматозним (тобто зі змінами структури залоз), але це не рак.

Крім того, іноді гіперплазія ендометрія або рак ендометрія виглядає як поліп.

Причини виникнення поліпів ендометрія: гормональні фактори; інфекційний фактор — ендометрит; механічне пошкодження ендометрія — аборт; вишкрібання; посилене зростання судин у матці.

Малігнізація поліпів ендометрія спостерігається в 2–5 % і досягає 10 % у менопаузі.

У залозистих поліпах відзначається перевага окремих ділянок залозистого компонента над стромальним. Строма представлена пухкою сполучною тканиною, багата на клітини і містить клубки кровоносних судин у основі та ніжці. Залози розташовані під кутом одна до одної в різних напрямках, довжина їх неоднакова. Залозистий епітелій проліферативного типу.

Залозисто-фіброзні поліпи характеризуються наявністю залоз різної довжини неправильної форми. Просвіт деяких залоз нерівномірно розширений або кістозно розтягнутий. Розташування залоз у різних напрямках нерівномірне — це одна з відмінних морфологічних особливостей тканин поліпів слизової

оболонки матки. Залозистий епітелій у поліпах або проліферуючий або дисфункційний; у кістозно-розширених залозах епітелій сплющений. У поверхневих шарах строма поліпів багатша за клітини, а ближче до зони зростання — більш щільна, часто фіброзна. Відмінною особливістю як залозисто-фіброзних, так і інших поліпів є потовщення склерозованих стінок кровоносних судин, представлених у вигляді клубків у різних місцях поліпів.

Фіброзні поліпи багаті на волокнисту сполучну тканину. Залози поодинокі та вистелені нефункціонуючим епітелієм. Судини нечисленні, з потовщеними склерозованими стінками.

#### Клінічні прояви при поліпах ендометрія

- може взагалі не бути жодних проявів. Поліп виявляється як випадкова знахідка;
- мізерні кров'яні виділення до і після менструації;
- кровотечі у середині менструального циклу;
- рясна кровотеча;
- кров'яні виділення через кілька місяців або років менопаузи;
- безпліддя;
- невдачі після ЕКЗ.

#### Діагностика

1. Ультразвукова діагностика (трансвагінальним датчиком).
2. Ультразвукова діагностика із заповненням порожнини матки фізіологічним розчином;
3. Офісна гістероскопія.

Ультразвукові ознаки:

- овальне або округле утворення середньої або підвищеної ехогенності з чіткою межею між поліпом та навколишніми тканинами, як правило, у вигляді рідинного обідка;
- у його структурі можуть траплятися кістозні порожнини до 6 мм;
- розміри поліпів можуть варіювати від 5 мм до 40–60 мм;
- за наявності дрібних поліпів (< 5 мм) діагностика їх утруднена і єдиною ехоознакою може бути деформація серединної структури М-ехо.

При використанні ЦДК характерна наявність судинної ніжки поліпа.

Тактика лікування поліпів ендометрія:

1. Поліпи ендометрія не відповідають на гормональне лікування.
2. Гістерорезектоскопія з видаленням поліпа та його ніжки. Видалений поліп направляють на гістологічне дослідження з визначенням його типу: залозистий, фіброзний, залозисто-фіброзний, аденоматозний.

*При виявленні аденоматозного поліпа рекомендується перегляд стекол у спеціалізованому онкологічному закладі.*

Після хірургічного видалення поліпа може знадобитися проведення гормональної терапії.

3. Лікування при виявленні аденоматозного поліпа чи поліпа з наявністю атипових клітин проводиться разом із гінекологом-онкологом.

*Питання видалення матки вирішується індивідуально з урахуванням супровідних захворювань.*

*Гістеректомія виконується при виявленні у поліпі злоякісних клітин.*

Гістероскопічне лікування поліпів ендометрія полягає в їх видаленні петлею гістероскопа в заповненій 5 % розчином глюкози порожнині матки при використанні монополярного інструментарію, або фізіологічним розчином при використанні біполярного гістероскопа.

## **Офісна гістероскопія у пацієток з аденоміозом**

Аденоміоз — гормонально залежне захворювання, яке виникає в результаті проростання ендометрія (внутрішній шар порожнини матки) в міометрій (м'язові тканини матки), тобто ендометрій знаходиться в нетиповому місці, проходячи всі фази менструального циклу. Захворювання не є самостійним, воно належить до певної форми ендометріозу.

- Є 11 теорій виникнення аденоміозу.
- Трапляється у 12–50 % жінок репродуктивного віку, які страждають на безпліддя та тазові болі серед 15–70 %.
- Наявність аденоміозу у жінок підвищує ризик розвитку безпліддя у 20 разів.
- Частота безпліддя при аденоміозі коливається від 30–40 % до 60–80 %.

При аденоміозі спостерігається:

- 1) підвищення експресії естрогенових рецепторів;
- 2) зниження рецепції MUCI CD;
- 3) зниження апоптозу в пізній секреторній та ранній проліферативній фазі;
- 4) підвищення рівня FasI у перитонеальній рідині жінок з ендометріозом сприяє підвищенню апоптозу плазматичних клітин, що містять Fas, що призводить до зниження їх нейтралізуючої активності.

Пошкодження чутливості ендометріюїдної тканини до спонтанного апоптозу призводить до імплантації та зростання ендометрія у ділянках ектопії.

У жінок з ендометріозом відсутня експресія  $\beta 3$  інтегрину, що спричиняє повторні невдалі спроби ЕКЗ.

### **КЛАСИФІКАЦІЯ АДЕНОМІОЗУ**

1 ст. — аденоміоз вражає найближчі шари міометрію на глибину одного поля зору при малому збільшенні мікроскопа (2–3 мм).

2 ст. — у патологічний процес залучається до половини товщини стінки матки.

3 ст. — уражається майже вся товщина стінки матки, іноді досягаючи серозного покриву.

#### **Симптоматика аденоміозу**

- гострий прояв передменструального синдрому;
- рясні менструації з вираженим больовим синдромом;
- темно-коричневі виділення до та після чергової менструації;
- хворобливі відчуття в ділянці попереку та внизу живота;
- дискомфорт та біль під час статевого акту.

Больовий синдром може супроводжуватися депресією, роздратуванням, погіршенням сну, зниженням та втратою працездатності. Тривалий біль призводить до розвитку складного симптомокомплексу, що включає дисфункцію вегетативної нервової системи, психоемоційні порушення, що виражаються поняттям «погіршення якості життя».

#### **Ультразвукова діагностика аденоміозу**

1. Збільшення довжини тіла матки, довжина якої загалом понад 12 см не за рахунок лейоміоми.



2. Кісти з анехогенним вмістом або лакуни у стромі міометрія. Якщо при ЦДК у них виявляється кровообіг — це виключає діагноз аденоміоз.

3. Ущільнення стінок матки може показувати асиметрію передньої та задньої стінки матки, особливо при осередковому аденоміозі.

4. Субендометріальна лінійна смугастість.

5. Гетерогенна структура ендометрія.

6. Нечітка межа ендометрія та міометрія.

7. Ущільнення перехідної зони — зона гіперехогенного обідка навколо ендометріального шару, його розмір  $> 12$  мм вказує на наявність аденоміозу.

#### **Головні діагностичні критерії аденоміозу:**

- наявність матки округлої форми;
- кістозні порожнини в стінці матки;
- лінійна смугастість у передендометріальній зоні.

#### **Медикаментозна терапія:**

- а) КОКи (рівень В);
- б) прогестини (рівень А);
- в) антипрогестагени (рівень А);
- г) аГн-РГ (рівень А)
- д) інгібітори ароматази;
- е) нестероїдні анальгетики.

#### **Хірургічне лікування:**

- а) видалення вогнищ;
- б) коагуляція вогнищ;

в) органозберігаюча або радикальна операція.

### **Консервативна терапія аденоміозу**

- КОК (рівень В). У жінок репродуктивного віку КОК містять 30–35 мкг естрадіолу та гестаген, у підлітків — 20 мкг естрадіолу та 100 мкг левоноргестрелу;
- прогестагени (рівень А) (атрофія, децидуалізація, супресія матриксметалопротеїнази, інгібування ангіогенезу);
- агоністи Гн-РГ (рівень А) впродовж 6 міс. з одночасним прийманням: тиболону по 2,5 мг; медроксипрогестерону по 5 мг; норетидрону по 5 мг або ін.
- даназол;
- застосування ЛНГ-внутрішньоматкових спіралей протягом 12 міс. призводить до зменшення кров'янистих виділень, тазового болю та диспареунії;
- антипрогестагени — мефіпристон (рівень А);
- інгібітори ароматази — у жінок постменопаузального віку у вигляді вагінальних кілець, що виділяють інгібітори ароматази та гестагени;
- нестероїдні та ін. анальгетики;
- споживання фруктів та зелених овочів;
- споживання великої кількості клітковини (зерно, горіхи, боби);
- обмеження споживання солі, і навіть червоного м'яса (шинки, яловичини, баранини), червоного м'яса риби;
- китайська трава YIEINING (YWN) — зменшує продукцію TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 та може впливати на активність MMP-2;
- вітаміни: омега-3 з віт. В12, В1 по 100 мг/добу протягом 2 міс., Е по 200 МО 2 рази на день, Mg<sup>++</sup>;
- акупунктура;

- психотерапія.

Гістероскопічне лікування аденоміозу включає виконання абляції ендометрія за допомогою монополярного або біполярного електроду або лазера.

## **Офісна гістероскопія у пацієнок з лейоміомою матки**

Лейоміома матки — гормонзалежна доброякісна пухлина міометрія, моноклональний проліферат.

Серед причин гінекологічної патології у жінок лейоміома матки становить 25–30 %; серед пацієнок репродуктивного віку вона спостерігається у 20–25 %, після 35 років — у 25–35 % хворих, після 40 років — у понад 40 % жінок, після 50 років — у 70–80 %.

У 48–55,3 % випадків лейоміома є етіологічним фактором безпліддя, а в 14–18 % випадків — причиною невиношування вагітності. Ускладнення під час вагітності виникають у 1–30 % пацієнок з лейоміомою матки.

Лейоміома матки з порушенням живлення вузла трапляється у 4 % пацієнок.

У пацієнок з метаболічними порушеннями лейоміома матки трапляється в 1,6 раза частіше.

### **Етіологія лейоміоми матки:**

1. Часті ЗПСШ.
2. а) субклінічний гіпотиреоз у 93 %;  
б) інша патологія щитоподібної залози — 67 %.
3. Ожиріння.
4. Спадкова схильність.
5. Безпліддя в анамнезі;
6. Ранній початок менархе.
7. Велика кількість внутрішньоматкових втручань в анамнезі.

8. Особливості дієти (надмірне вживання м'яса).

9. Гіпертонічна хвороба, діабет.

10. Негроїдна раса.

До числа міогенів, які стимулюють ріст лейоміоми, відноситься низка факторів росту, цитокинів, апоптоз. Травма ендометрія під час абортів сприяє виникненню зон росту з ознакою «стволовості» навколо судин матки.

Прогестеронова теорія виникнення лейоміоми матки:

- ріст вузлів у жінок в період менопаузи;
- концентрація рецепторів прогестерону вище в тканині вузлів, ніж в інтактному ендометрії;
- прогестерон надає індукованого впливу на ріст пухлини через гальмування апоптозу;
- прогестерон є основним медіатором факторів росту в лейоміомі матки;
- максимальна проліферативна активність припадає на лютеїнову фазу і перевищує таку в фолікулярну в 4 рази.

Прогестерон, з'єднуючись зі специфічними рецепторами, діє на індукцію пухлини опосередковано через фактори росту і апоптозу, які контролюють ріст і диференціювання (Чайка К. В., 2013).

### **Патогенез лейоміоми матки**

Виникненню клітини-попередника і подальшого прогресування пухлини сприяють численні ендогенні й екзогенні фактори:

- фактори навколишнього середовища;
- генетичні фактори;
- гормональний стан репродуктивної системи;
- особливості аутокринно-паракринної регуляції;
- синтез екстацелюлярного матриксу та ін.

Лейоміома матки характеризується характерними змінами міометрія (підвищена ароматазна й ангіогенна активність, дерегуляція процесів репарації), які також є необхідною складовою для формування і прогресування лейоматозних вузлів.

Установлено, що естрогенні гормони стимулюють ріст пухлини, а прогестерон пригнічує його. Підтвердженням цьому служать такі факти:

1. Міома матки не спостерігається до періоду статевого дозрівання (тобто періоду стероїдогенезу), а в постменопаузі піддається склерозуванню (агормональна фаза).

2. У хворих на міому змінюється секреція ЛГ і ФСГ з превалюванням останнього.

3. Порушується метаболізм статевих стероїдів — в фолікулярну фазу переважатиме естрон і естріол, а в лютеїнову — естріол на тлі зниженої секреції прогестерону.

4. В клітинах міометрія збільшується вміст естрогензв'язуючих рецепторів, а також пошкоджуються взаємозв'язки між прогестерон-залежними рецепторами і безпосередньо гормоном жовтого тіла.

Певне значення приділяється порушенням периферичної гемодінаміки і водно-електролітного балансу — зменшується еластичність стінок судин, зростає ступінь їх кровонаповнення, затрудняється відтік крові, зростає рівень калію в плазмі, знижується Na/K коефіцієнт.

Крім того, у хворих з міомою виявляється підвищений рівень епідермального фактора росту (ЕФР), інсуліноподібний фактор росту (ІФР), які діють як синергісти, а також гепарин-зв'язуючого епідермального фактора росту (ГСЕФР), який є потужним мітогеном як для фібробластів, так і для гладкоклітинних структур.

На підставі електронно-мікроскопічних досліджень, виконаних в інституті ім. А. В. Вишневського РАМН встановлено, що матеріальною основою компенсації порушення функцій складають два процеси — регенерації і гіперплазії структур.

Розмноження клітин для заповнення їх втрат внаслідок патологічного процесу прийнято називати регенерацією, в той час як збільшення числа клітин, що забезпечують посилення функції органа, позначають терміном гіперплазія.

Клітини, названі перицитами, розташовані у зовнішньому шарі дрібних судин, мають високу проліферативну активність і здатні диференціюватися в різних напрямках:

1. В сторону жирових клітин (ліпоцитів) — дають початок утворення ліпоми.

2. Проліферація за фібробластичним типом — дають початок лейоміомі та лейосаркомі.

3. Проліферація за остеобластичним типом — дають початок остеогенним пухлинам, хондромам і т. д.

У морфогенезі міоми матки виділяють три стадії її розвитку:

I стадія — утворення активних зон росту в міометрії, які розташовані поблизу мікросудин і характеризуються високим рівнем обміну і судинно-тканинною проникністю;

II стадія — ріст пухлини без ознак диференціювання (вузол, що мікроскопічно визначається);

III стадія — ріст пухлини з її диференціюванням і дозріванням (вузол, що макроскопічно визначається).

За морфогенетичним типом, залежно від функціонального стану м'язових елементів, розрізняють три типи пухлини:

1. Проста лейоміома, розвивається за типом доброякісної м'язової гіперплазії.

2. Проліферуюча лейоміома (кількість патологічних мітозів < 25 %).

3. Передсаркома (безліч вогнищ проліферації з явищами атипії, неоднозначних ядер клітин, поява багатоядерних клітин з великими гіперхромними ядрами (кількість патологічних мітозів > 75 %).

### Класифікація лейоміоми матки

Класифікація вузлів лейоміоми		Визначення
Субмукозні (СМ)	0	Вузол на ніжці повністю у порожнині матки
	1	< 50% вузла розташовано інтрамурально
	2	>50% вузла розташовано інтрамурально
0 – інші	3	100% інтрамурально, проте контактує з ендометрієм
	4	Інтрамуральний вузол
	5	Субсерозний >50% інтрамуральний
	6	Субсерозний <50% інтрамуральний
	7	Субсерозний на ніжці
	8	Інші (наприклад, шийковий вузол, паразитарні утворення та ін.)
Гібридна лейоміома (включає ендометрій і серозну оболонку)		У цьому випадку дві цифри вказуються через дефіс. При цьому перша цифра відповідає відношенню вузла до ендометрію, друга – відношенню вузла до серозної оболонки.
	2-5	Вузол розміщується субмукозно і субсерозно. Субмукозно виступає менше половини діаметра вузла і субсерозно виступає менше половини діаметра вузла.
*Клінічні рекомендації Товариства акушерів і гінекологів Канади, 2015		

### КЛІНІКА

#### Основні симптоми лейоміоми такі:

- тазовий біль — у 58 %, тяжкість внизу живота;
- симптоми стиснення сусідніх органів — у 23 % пацієток, які проявляються постійно вираженим больовим синдромом, іноді високою температурою;
- порушення функції сусідніх органів при субсерозній локалізації вузла (сечового міхура, сечоводів, прямої кишки);
- при збільшенні понад 14 тижнів — розвиток мієлопатичного і радикулалгічного синдромів: — «мієлопатичний» — результат спінальної ішемії — скарги на слабкість і важкість у ногах, парестезії; «радикулалгічний» — внаслідок стиснення маткою сплетінь малого таза або окремих нервів — біль у ділянці нирок, нижніх кінцівках, розлад чутливості у вигляді парестезій або гіперпатії;
- маткові кровотечі з розвитком анемії — у 66 %:

- безпліддя — у 48 – 55,3 %.

**КРОВОТЕЧІ** — найчастіші симптоми міоми матки. Кровотечі частіше спостерігаються при підслизовій та інтерстиціальній формах у вигляді:

1. циклічних (менорагії) — у 2/3 випадків,
2. ациклічних — в 1/3 випадків.

Рясні і тривалі кровотечі характерні для підслизової локалізації пухлини, що зумовлено зниженням тонуусу матки, збільшенням менструючої поверхні, а також особливостями судин, що постачають підслизові вузли (у них втрачена адвентиціальна оболонка). Причиною циклічних кровотеч є гіперпродукція естрогенів, яка призводить до гіперплазії ендометрія, а також зниження скорочувальної здатності матки, і застійні явища в ділянці малого таза, підвищена фібринолітична здатність ендометрія.

Ациклічні кровотечі більш характерні для міжм'язової і підочеревинної локалізації міоми.

Причиною ациклічних кровотеч є:

1. гіперплазія ендометрія,
2. травма слизової субмукозного вузла.

У зв'язку з кровотечами у багатьох хворих розвивається анемія.

**ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ СУМІЖНИХ ОРГАНІВ** спостерігається, як правило, при підочеревинній, шийковій і міжм'язовій локалізації вузлів або великих розмірах пухлини.

**Ознаки стиснення сусідніх органів:**

1. запори — при стисненні rectum;
2. дизуричні явища — при стисненні сечового міхура;
3. пієлонефрит, гідронефроз — при стисненні сечоводу;
4. біль в попереку з іррадіацією в нижні кінцівки — при стисненні крижових нервів.

**БІЛЬ** — частіше локалізується в нижніх відділах живота і попереку. Постійні ниючі болі зумовлені розтягуванням очеревини і/або стисненням нервових сплетінь малого таза. Гострі болі виникають, як правило, при



порушеннях кровообігу в пухлині, що може призвести до картини гострого живота. Нападоподібні болі під час менструації супроводжують підслизову локалізацію пухлини і свідчать про давність патологічного процесу.

Постійний ниючий біль спостерігається при рості вузлів з явищами крововиливу, некрозу і дегенерації, обмеженні пухлини в малому тазі, міжм'язовому розвитку вузлів.

Переймоподібний біль — характерний для підслизової фіброміоми, що народжується.

**Білі** є непостійними симптомами, з'являються при розпаді (некрозі) підслизових фіброматозних або великих інтрамуральних (інтерстиціальних) вузлів, які порушують кровообіг в матці, викликаючи стаз і пропотівання рідкої частини крові в порожнину матки. Тому білі можуть бути водянисті або рідкі бурого кольору із запахом.

Лейоміома матки в 15–40 % випадків супроводжується **безпліддям**, яке зумовлено не тільки наявністю вузлів в матці, але, головним чином, порушенням гормональної функції яєчників (ановуляторні цикли).

Існує зв'язок між наявністю лейоміоми і змінами серцево-судинної системи як функціонального, так і органічного характеру. При тривалій існуючій фіброміомі у хворих спостерігається «міомне серце», причиною якого є вплив на міокард токсичних продуктів, що виділяються при некрозі вузлів, а також вплив підвищеної концентрації естрогенних гормонів.

При «міомному серці» відзначається:

- гіпертрофія лівого шлуночка;
- міокардіодистрофія;
- ішемічна хвороба серця;
- гіпертонічна хвороба.

Крім того, в організмі порушені рефлекторно-судинні реакції, особливо периферичних капілярів, у результаті чого порушується мікроциркуляція в органах і тканинах.

Ріст лейоміоми часто визначає клінічний перебіг захворювання.

Під швидким ростом розуміють збільшення розмірів міоми за рік на 4–5 тижнів. Причини росту: прискорені процеси проліферації, розвиток набряку, внаслідок порушення кровообігу, злоякісний ріст.

Ускладнення:

1. «Народження» лейоматозного вузла, яке характеризується:

- нападоподібними болями внизу живота, попереку;
- кровотечею.

«Народження» лейоматозного вузла може призвести до вивороту матки, інфікування.

2. Для некрозу лейоматозного вузла характерні:

- різка болючість, що підсилюється при пальпації;
- ознаки роздратування очеревини;
- підвищення температури (внаслідок інтоксикації).

3. Для нагноєння вузла (переважно підслизових і внутрішньостіночних) характерні:

- біль;
- висока температура;
- септичний стан.

4. Перекрут ніжки вузла призводить до виникнення:

- різкого переймоподібного болю внизу живота;
- ознак подразнення очеревини:

а) блювоти;

б) лейкоцитозу, із зсувом формули вліво.

5. При розриві капсули і розриві судин вузла з'являються:

- різкий "кинджальний" біль;
- ознаки внутрішньочеревної кровотечі.

6. Злоякісне переродження в саркоматоз спостерігається в 5–7 % випадків.

## ДІАГНОСТИКА

1. Бімануальне дослідження; гістологічне дослідження зішкріба з цервікального каналу і порожнини матки.

2. Ультразвукове дослідження — алгоритм:

- а) дослідження в ранню фолікулярну фазу;
- б) вимір матки проводиться з урахуванням субсерозних вузлів;
- в) визначаються ознаки дегенерації, петрифікати, некротичні порожнини;
- г) для інтрамуральних вузлів вимірюється відстань до ендометрія і периметрія;
- д) визначається ширина ніжки субсерозних вузлів;
- е) наскільки субмукозний вузол деформує порожнину матки, описується його локалізація;
- ж) проводиться доплерометрія судин матки, яєчникових артерій і яєчникових гілок маткової артерії;
- з) проводиться доплерометрія судин 3 найбільш великих вузлів, а також будь-яких вузлів атипової локалізації;
- і) за можливості проводиться дослідження тканинної перфузії:
  - індексу васкуляризації (VI);
  - індексу потоку (FI);
  - індексу потоку васкуляризації (VFI);
- к) МРТ, гістероскопія, лапароскопія.

### Диференційна діагностика

Лейоміому матки необхідно диференціювати із саркомою матки, пухлинами і пухлиноподібними утвореннями яєчників, вагітністю, внутрішнім ендометріозом матки.

## Діагностика лейоміоми матки

1. Бімануальне дослідження; гістологічне дослідження зішкрібу з ц/к та п/м;

2. Ультразвукове дослідження;

а) проводиться в ранню фолікулінову фазу;

б) вимірювання матки проводиться з урахуванням субсерозних вузлів;

в) визначають ознаки дегенерації, петрифікати, некротичні порожнини;

г) для інтрамуральних вузлів вимірюють відстань до ендометрія і периметрія;

д) вказують ширину ніжки субсерозних вузлів;

е) описують наскільки субмукозний вузол деформує порожнину матки, та визначають його локалізацію;

ж) проводиться доплерометрія судин матки, яєчникових артерій та яєчникових гілок маткової артерії;

з) проводиться доплерометрія судин 3 найбільш великих вузлів, а також інших вузлів атипової локалізації;

і) за можливості проводиться дослідження тканинної перфузії :

- індекс васкуляризації (VI);

- індекс потоку (FI);

- індекс потоку васкуляризації (VFI);

к) МРТ, гістроскопія, лапароскопія.

Лікування пацієнок у пременопаузальний період за наявності лейоміоми < 12 тижнів та маткової кровотечі проводиться з використанням: уліпристала, КОК, ЛНГ-ВМС; аГн-РГ та терапія прикриття, транексамової кислоти. Хірургічне лікування включає виконання міомектомії (гістероскопічна, лапароскопічна, лапаротомічна).

За наявності лейоміоми матки > 12 тиж. та маткової кровотечі застосовуються:

а) інтервенційна терапія: - ЕМА; - МРН-УЗ; міоліз;

б) хірургічне лікування: міомектомія ± ЕМА у пацієнок з репродуктивними намірами.

У пацієнок постменопаузального віку виконується гістеректомія ± білатеральна сальпінгофоректомія залежно від віку та супровідної патології яєчників.

Гістероскопічне лікування субмукозної лейоміоми матки вузлів до 2 см проводиться з використанням офісного гістероскопа, вузлів 2–5 см за допомогою гістерорезектоскопа одноетапно, вузлів діаметром понад 5 см за допомогою гістерорезектоскопа 2-етапним чи 3-етапним видаленням вузлів з призначенням між етапами лікування аГн-РГ.

## **Офісна гістероскопія у пацієнок з неатиповою та атиповою гіперплазією ендометрія**

Гіперплазія ендометрія – це патологія залоз ендометрія зі збільшенням співвідношення залоз до стромы у порівнянні з нормальним проліферативним ендометрієм.

Гіперплазією ендометрія страждають до 50 % жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку.

Основним клінічним проявом гіперплазії ендометрія є АМК. До них належать надмірні менструальні кровотечі, кровотечі між менструаціями, нерегулярні кровотечі, проривні кровотечі на фоні менопаузальної гормональної терапії та кровотечі у постменопаузі.

Головною небезпекою захворювання є малосимптомний перебіг захворювання. Іноді у жінок відсутні АМК і гіперплазія ендометрія діагностується при УЗД обстеженні та цитологічному дослідженні шийки матки шляхом виявлення патологічних залозистих або ендометріальних клітин. Це призводить до прогресування захворювання з розвитком серйозних ускладнень: анемії, безпліддя, злякисних новоутворень матки.

Причини розвитку:

- абсолютна або відносна гіперестрогенія на тлі відносної нестачі прогестерону.
- фактори росту;
- цитокіни;
- метаболіти арахідонової кислоти;
- порушення у системі гуморального та клітинного імунітету;
- дисбаланс між процесами клітинної проліферації та апоптозу клітин;

- резистентність клітин до апоптозу призводить до накопичення змінених та надмірно проліферуючих клітин, що є характерною рисою неопластичних процесів.

У патогенезі гіперпластичних процесів ендометрія головну роль відіграють:

- зміни жирового обміну;
- порушення метаболізму статевих гормонів;
- патологія гепатобіліарної системи та ШКТ;
- порушення в імунній системі;
- порушення рецепторного апарату;
- порушення функції щитоподібної залози;
- малігнізація гіперплазії ендометрія без атипії трапляється в 2–5 % і досягає 10 % у постменопаузі.

Гіперплазія ендометрія без атипії рідко прогресує до РЕ (1-3%) і не характеризується генетичними мутаціями як варіант з атипією.

Атипова гіперплазія ендометрія прогресує в інвазивний рак до 60 % пацієнток

Рак ендометрія підтверджується у 1–10 % жінок зі скаргами на кровотечу в постменопаузі. РЕ займає третє (9,6%) місце у загальній структурі захворюваності, рівень захворюваності РЕ 36,1 на 100 тис. жіночого населення, рівень летальності 8,4 на 100 тис. жіночого населення та займає сьоме місце(5,8%). Увіковій структурі захворюваності РЕ посідає 3-є місце(8,7%) у жінок віком 30-54 роки та 2-е(12,1%) у жінок у 55-74 роки. У 4% випадків виявляється РЕ в IV стадії захворювання.

Фактори ризику розвитку раку ендометрія:

- вік > 50 років;
- ожиріння. ІМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> підвищує ризик раку ендометрія на 200–400 %;
- пізня менопауза;

- цукровий діабет;
- тривала естрогенна стимуляція (ановуляція, гормонопродукуючі пухлини яєчників);
- порушення гонадотропної функції гіпофізу;
- гіперплазія кори надниркових залоз;
- приймання тамоксифену.

Коди захворювання за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я, Десятк видання, Австралійська модифікація, 2017 р.

№85.0 Залозиста гіперплазія ендометрія

Гіперплазія ендометрія

кістозна

залозисто-кістозна

БДВ (дез детального визначення-не уточнений або не охарактеризований)

Поліпоїдна

З 2014 року ВООЗ виділяє:

1. I — гіперплазія ендометрія без атипії  
(Доброякісна гіперплазія ендометрія.  
Проста неатипова гіперплазія ендометрія.  
Комплексна неатипова гіперплазія ендометрія  
Проста гіперплазія ендометрія без атипії  
Комплексна гіперплазія ендометрія без атипії)
2. II — гіперплазія ендометрія з атипією  
(Проста атипова гіперплазія ендометрія  
Комплексна атипова гіперплазія ендометрія  
Інтраепітеліальна ендометріальна неоплазія)

У 2010 р. група Міжнародного аналізу пухлин ендометрію (ІЕТА) опублікувала терміни, визначення та зміни ендометрія та патологічних утворень порожнини матки при УЗД обстеженні:



- структура ендометрія;
- товщина;
- ехогенність;
- середня лінія;
- внутрішньопорожнинна рідина;
- перехідна зона ендометрія;
- кровотік (ЦДК). Для оцінки кровотоку в ендометрії частота ультразвуку  $\geq 5,0$  МГц, PRF 0,3–0,9 КГц, фільтр стінки судин 30–50 Гц.

#### **Ехоознаки залозистої гіперплазії ендометрія:**

- збільшення товщини ендометрія  $> 10$  мм;
- неоднорідність структури з наявністю дрібних кістозних скупчень;
- ехогенність ендометрія підвищена;
- характерна 3-шарова структура ендометрія втрачається.

#### **Ехоознаки атипової гіперплазії ендометрія:**

- велика товщина М-ехо (більше половини товщини матки);
- неоднорідність структури ендометрія з наявністю безлічі кістозних порожнин;
- нерівність та нечіткість контурів ендометрія, що свідчать про проростання патологічних клітин у здорові тканини;
- наявність рідини в порожнині матки (серозоцеле);
- хаотично розташовані множинні колірні локуси при ЦДК.

Для діагностики ГЕ крім УЗД використовують:

- пайпель біопсія ендометрія;
- гістероскопію з прицільною БЕ з наступним гістологічним дослідженням біоптату.

Ділатація та кюретаж порожнини матки з гістологічним дослідженням застосовується при відсутності гістероскопа.

### **Лікування**

Згідно з рекомендаціями RCOG після встановлення діагнозу «Доброякісна гіперплазія ендометрія» проводиться оцінка факторів ризику.

1. За їх відсутності — проводиться динамічне спостереження та повторна біопсія через 6 міс.;

2. За наявності (ожиріння, безпліддя, ановуляція, приймання тамоксифену) — призначаються:

- ЛНГ-ВМС на 6 міс. — 5 років;
- прогестини: медроксипрогестерон 10–20 мг/добу;
- норетистерон 10–15 мг/добу на 6 міс. у безперервному режимі пацієнткам, яким протипоказана ЛНГ-ВМС або вони від неї відмовляються.

Оцінка стану ендометрія проводиться з інтервалом 6 міс. до отримання 2 негативних проб ендометрія.

Пацієнткам з ІМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> окрім 2-х біопсій проводиться вивчення 2-х біоптатів ендометрія.

### **Радикальне хірургічне лікування**

Пропонується пацієнткам, які не потребують збереження репродуктивної функції:

- 1) при виявленні атипової гіперплазії під час спостереження;
- 2) за відсутності регресу на тлі гормональної терапії, що проводиться 12 міс.;
- 3) за рецидиву гіперплазії ендометрія після закінчення курсу гормональної терапії;

4) зберігаються маткові кровотечі на тлі терапії;

5) відмова пацієнтки від гормональної терапії.

У період менопаузи оптимальною вважається лапароскопічна гістеректомія з 2-бічною аднексектомією. У пременопаузі питання видалення яєчників у кожному окремому випадку вирішується індивідуально, маткові труби завжди видаляються.

**Абляція ендометрія не рекомендується**, оскільки її виконання не гарантує радикальне видалення ендометрія.

## **АМК-С**

Різновид АМК пов'язаний із недостатністю тромбоцитарної ланки згортання крові або наявністю інших видів коагулопатії.

Дефекти в системі гемостазу:

1. Спадкові хвороби:

- хвороба Віллебранда;

- гемофілії А, В, С (1:100, 1:1000, 1:1000000).

2. Коагулопатія, зумовлена дефіцитом фібриногену, протромбіну, фактора V та VIII, фактора X та XII (1:500000–1:1000000).

## **КЛІНІЧНІ МАРКЕРИ ДЕФЕКТІВ ГЕМОСТАЗУ**

1. Дрібноточкові крововиливи на шкірі всього тіла або кінцівках та слизових.

2. Кровотечі з ясен, слизових оболонок.

3. Крововиливи у суглоби.

4. Гематурія.

5. Шлунково-кишкові кровотечі.

6. Погане загоєння ран.

7. Кровотечі після екстракції зуба, тонзилектомії та ін. операцій.

8. Кровотечі після пологів, абортів, малих гінекологічних операцій.

## **АМК-О**

Кровотечі, що розвиваються як наслідок порушень овуляції.

Періоди росту фолікула.

I період — гормон-незалежний, фолікули ростуть від стадії примордіального до стадії вторинного в аваскулярній зоні та в умовах відсутності гіпофізарних гонадотропінів — до кількох місяців;

Фактори, що визначають початок росту та диференціювання примордіальних фолікулів:

1. Конексин 43.

2. Продукт експресії гена Notch — фактори, що відповідають за втрату міжклітинних контактів і початку диференціювання.

II період фолікулогенезу — відбувається у присутності базальних рівнів гіпофізарних гормонів, насамперед ФСГ — тривалість 100–120 днів (3–4 менструальні цикли). Відбувається ріст фолікула від вторинної стадії до стадії великого антрального (1–2 мм). Рівень АМГ у сироватці крові визначає кількість фолікулів на даній стадії росту фолікулів.

III період — гормон-залежний — починається наприкінці лютеїнової фази циклу, коли формується група фолікулів, що знаходяться на стадії великих антральних. Після падіння рівнів інгібіну А, естрадіолу та прогестерону спостерігається збільшення продукції ФСГ, що призводить до росту фолікулів, підвищення продукції клітинами гранульози передомінанатних фолікулів інгібіну Б та зниження продукції ФСГ.

- Овуляція готується ФСГ за 5–6 днів до овуляторного викиду піку ЛГ та закінчується розривом фолікула через 16 год після досягнення цього піку.

- ФСГ є фактором, що стимулює появу в клітинах зернистої кулі фолікула рецепторів до ЛГ перед ендogenous хвилею останнього, що призводить до відновлення мейозу, овуляції та подальшої лютеїнізації фолікула.

- Висловлюється думка, що причиною розриву стінки фолікула є накопичення в ньому гідролітичних ферментів, що діють на білки базальної мембрани та на фолікулярну рідину.

- Ооцит зовні оточений “zona pellucida”, що складається з глікопротеїдів.

- Час переміщення яйцеклітини від фімбрій до матки 60–70 год, що забезпечується коливаннями вий маткових труб.

## АМК-Е

АМК-Е кровотечі внаслідок рецепторних та біохімічних порушень в ендометрії на ґрунті хронічного ендометриту, частота якого в 2 рази перевищує поширеність інших внутрішньоматкових захворювань. Порушення морфофункціонального стану ендометрія виявляються у 41 % пацієток із внутрішньоматковою патологією.

**Зміни в організмі пацієтки після перенесених запальних захворювань геніталій:**

**Хронічне запалення призводить до:**

- гормонального, імунного дисбалансу;
- підвищення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів;
- нагромадження продуктів вільно радикального окиснення;
- зниження рівня ферментних та неферментних антиоксидантів.

**Внаслідок цих змін у ендометрії:**

- порушується експресія стероїдних рецепторів;
- накопичуються високотоксичні CD16+CD56+НК лімфоцити;
- посилюється проліферація;
- знижується апоптоз;
- зменшується експресія генів потенційної імплантації (aVb3-інтегринів, глікопротеїду, ЛПФ) та порушується формування піноподій, на формування яких впливають клаудини — щільні контакти та їх компоненти.

**Сучасні методи діагностики хронічного ендометриту (ХЕ)**

Виявлення тріади ознак: наявність лімфоцитарних інфільтратів, фіброз стромы, склероз стінки маткових судин та плазматичних клітин.

Матеріал для дослідження при ХЕ може бути отриманий за допомогою:

- кюретажа порожнини матки;
- аспірації вмісту порожнини матки;
- пайпель-біопсії на 7–10 день менструального циклу.

### **Методи дослідження отриманого матеріалу**

#### 1. Морфологічний метод діагностики ХЕ:

I тип — гіперпластичний із нерівномірно гіпертрофованим ендометрієм з мікрополіпами, синехіями;

II тип — гіпопластична або ендометріальна дистрофія з нерівномірно витонченим ендометрієм;

III тип — змішаний, з нерівномірною товщиною ендометрія від витонченого до поліпоутворення.

#### 2. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР);

3. Дослідження рівня цитокінів (IL-1, IL-8, IL-12, IL-16,  $\gamma$ -інтерферону).

4. Імуногістохімічний метод дослідження: найбільш характерними ознаками ХЕ є маркери: CD16+, CD20+, CD45+, CD68+. Для аутоімунного ХЕ характерне збільшення CD56+ у кількості 25–60 у полі зору. Особливою ознакою ХЕ є наявність маркерів плазматичних клітин CD138+ у лімфоїдних інфільтратах стромы ендометрія.

### **Мікрофлора при хронічному ендометриті:**

1. У 22–33 % жінок виявляється ідентична мікрофлора у піхві та ендометрії.

2. У 42–70 % жінок з персистенцією умовно-патогенної флори в ендометрії спостерігається дисбіоз у піхву.

3 У 20–30 % жінок етіологічний фактор хронічного ендометриту залишається невідомим.

### **Інструментальні методи дослідження**

- офісна гістероскопія;

- УЗД.

### **Лікування ХЕ**

**1 ЕТАП.** Антибіотикотерапія (залежно від виявленого збудника або емпірично при його виявленні).

Зазвичай використовуються антибіотики широкого спектра дії, метронідазол, індометацин у звичайних дозах 7–10 днів, після чого за наявності вірусного збудника при мікст-інфекції призначаються противірусні препарати протягом 3–4 міс. Останнім часом поряд з парентеральним та пероральним застосуванням рекомендовано і внутрішньоматкове введення.

**2 ЕТАП.** Мета цього етапу — відновлення морфологічного стану ендометрія з активацією його рецептивності для підготовки до терапії статевими гормонами (реосорбілакт, пентоксифілін, актовегін, L-аргінін, терапія екстрактом плаценти в точки акупунктури (Козуб Н. Д., Козуб М. М. та співавт. Спосіб відновлення рецепторів ендометрія у пацієнток, що перенесли запальні захворювання матки // Патент на корисну модель № 10987 12.09.2016 Бюл. № 17). Внутрішньоматковий електрофорез ферментів, ультразвукова терапія (Козуб Н. І. та співавт. Спосіб лікування та реабілітації хворих з трубно-перитонеальним безпліддям // Деклараційний патент на корисну модель № 62661 від 12.09.2011, Бюл. №17).



**3 ЕТАП.** Гормональна терапія: фемостон — 2/10 протягом 3 міс. при гіпопластичному варіанті ХЕ.

При змішаному морфотипі — оральні контрацептиви (Клайра та ін. 3–6 міс.;

При гіперпластичному варіанті — прогестеронова корекція секреторної фази.

**АМК-N – не класифіковані в інших рубриках (істмоцелє).**

### **Офісна гістероскопія в діагностиці та лікуванні істмоцелє**

Істмоцелє — наявність гіпоехогенної ділянки в міометрії у межах місця післяопераційного рубця у вигляді ніші, дивертикула чи мішечка після операції кесарева розтину.

За даними 150 країн світу рівень захворюваності істмоцелє коливається в межах від 6 до 27,2 %. Всесвітня організація охорони здоров'я визначає, що оптимальною частотою є рівень захворюваності на істмоцелє 15 %.

Факторами ризику розвитку істмоцелє є:

- низькі розрізи матки;
- наявність в анамнезі у жінки операцій по видаленню шийки матки;
- розширення шийки матки > 5 см;
- термін пологів > 5 год.

Крім того, на його виникнення можуть впливати такі фактори: запалення, ішемія тканин, неадекватний гемостаз, злуковий процес між рубцем на матці та черевною стінкою, ретрофлексія матки, індекс маси тіла, генетичні причини.

Симптоми істмоцелє:

- безпліддя;
- аномальні маткові кровотечі;
- дисменорея, хронічний тазовий біль;
- диспареунія.

Істмоцеле може бути також причиною:

- розвитку позаматкової вагітності;
- розриву матки;
- розвитку аномалій прикріплення плаценти — placenta accrete.

### Діагностика істмоцеле

Діагноз істмоцеле ставлять за наявності безехової ділянки в місці рубця після кесарева розтину з глибиною не менше 1 мм.

Наявність істмоцеле можна діагностувати за допомогою УЗД — виявлення коливається в межах від 24 до 70 %, за допомогою гістеросальпінгографії, МРТ, яка корисна поряд з УЗД для оцінки товщини нижнього сегмента матки, глибини істмоцеле та вмісту дефекту стінки матки.

Важливим критерієм істмоцеле є ступінь дефіциту — співвідношення між товщиною міометрія на рубці та товщиною суміжного міометрія. Рівень дефіциту  $< 50\%$  є тяжким.

### Лікування істмоцеле

Консервативне лікування істмоцеле включає застосування пероральних контрацептивів у випадку, коли жінки не планують вагітність.

Гістероскопічне лікування: якщо жінки не планують вагітність, а також при товщині ендометрія  $< 2\text{--}3$  мм і дефіциті стінки  $< 50\%$ .

Оперативні методи лікування: істмоцеле показані жінкам, що планують вагітність та мають товщину стінки матки в ділянці рубця  $< 3$  мм. Частота

настання вагітності після застосування лапароскопічного лікування істмоцеле становить 44 %.

### **Офісна гістероскопія в діагностиці та лікуванні внутрішньоматкових синехій (синдрому Ашермана)**

Внутрішньоматкові синехії були вперше виявлені у 1894 р. Г. Фріччем. Повне описання цієї патології проведено І. Ашерманом. Синдром Ашермана — це наявність спайок у порожнині матки, які призводять до часткової або повної облітерації матки та/або цервікального каналу з порушенням у пацієнтки менструального циклу та репродуктивної функції. Частота виявлення внутрішньоматкових синехій у пацієнток з порушеннями менструального циклу складає від 2,8 до 45,5 %. Патологічні зміни в порожнині матки спостерігаються у 54 % пацієнток, які страждають на безпліддя.

Синдром Ашермана розвивається у жінок після розширення та вишкрібання порожнини матки, що виконується для переривання вагітності, видалення залишків плідного яйця, у післяпологовий період за наявності залишків плаценти або післяпологової кровотечі із застосуванням вишкрібання, при цьому після 1-2-х випадків вишкрібання він розвивається у 14–20 %, а після 3-х — у 30–32 % пацієнток, після балонної абляції в гінекологічній практиці — у 36,4 % пацієнток. Доведено формування внутрішньоматкових синехій після лапароскопічної або лапаротомічної міомектомії із проникненням в порожнину матки, гістероскопічної резекції міоматозних вузлів, видалення внутрішньоматкової перетинки, лапаротомічної метропластики та кесаревого розтину. Крім того, він може виникнути у жінок на тлі гострого чи хронічного ендометриту, генітального туберкульозу та шистосомозної інфекції.

Спостерігається три типи внутрішньоматкових синехій: спайки ендометрія, міофібринозні спайки та сполучнотканинні спайки. Згідно з класифікацією С. М. March (1978) при I ступені у спайковий процес залучено  $\frac{1}{4}$

порожнини матки, спайки тонкі, дно та вустя маткових труб вільні, при II ступені у спайковий процес залучено  $\frac{1}{4}$ – $\frac{3}{4}$  порожнини матки, злипання стінок не спостерігається, спайки тонкі, дно матки та вустя маткових труб частково закриті, при III ступені в спайковий процес залучено більше  $\frac{3}{4}$  порожнини матки.

Зміни в клітинах ендометрія при синдромі Ашермана проявляються у вигляді втрати рибосом, набряку мітохондрій та гіпоксичних змін. У формуванні внутрішньоматкових спайок головна роль належить макрофагам,  $\beta$ -фактору росту фібробластів, тромбоцитарному фактору росту та трансформуючому фактору росту. Запальний шлях відіграє важливу роль у патогенезі виникнення фіброзної тканини в порожнині матки після травми ендометрія.

Діагностика синдрому Ашермана можлива за допомогою гістросальпінгографії — її чутливість 75–81 %, специфічність 80 %, а позитивна прогностична цінність 50 %, 3D-сонографії з 3D-доплерометрією — чутливість 91,1 %, специфічність 98,8 %. Останніми роками для діагностики широко застосовується офісна гістроскопія, визначення біологічних маркерів синехій порожнини матки: ADAM-15, ADAM-17. МРТ застосовується як додатковий метод обстеження за неможливості проведення гістроскопії за рахунок синехій цервікального каналу.

Клінічно синдром Ашермана проявляється повторними випадками втрати вагітності, гіпоменореєю, аменореєю, циклічним тазовим болем та безпліддям.

Лікування синдрому Ашермана залежить від локалізації, виразності, глибини змін в ендометрії та репродуктивних намірів пацієнтки. Основна мета — відновлення об'єму та форми порожнини матки, регенерація ендометрія та репродуктивної функції пацієнтки.

Лікування можна розділити на такі етапи:

- перший етап — гістероскопічне розсічення синехій порожнини матки, яке можливо проводити самостійно або під контролем ультразвуку чи рентгеноскопії. Для зниження операційних ускладнень, таких як перфорація матки, кровотеча із судин матки, симультантно із гістероскопічним синехіолізісом, особливо в ділянці дна матки, проводиться лапароскопія з відеосупроводом на двох окремих моніторах. При цьому джерело світла для лапароскопа тимчасово вимикають. Застосування офісної гістероскопії знижує частоту перфорацій матки до 2–7 %. Однак у 3,1–23,5 % пацієток у післяопераційний період спостерігається рецидив синдрому Ашермана.
- другий етап — профілактика виникнення повторної адгезії ендометрія, для якого застосовуються: ВМК, катетер Фолея, протиспайкові бар'єри, свіжий трансплантат амніона, внутрішньоматкове введення Seprafilm, виконання повторної гістероскопії через 3–4 тижні та використання стовбурових клітин. Основні недоліки ВМК: мідь-вміщуючі внутрішньоматкові контрацептиви провокують запальну реакцію в порожнині матки, а левоноргестрел-вміщуючі внутрішньоматкові системи пригнічують ріст ендометрія.
- третій вкрай важливий етап у післяопераційний період проведення терапії, спрямованої на відновлення морфологічного стану ендометрія з активацією його рецептивності. Різними авторами застосовується: а) ад'ювантна терапія високими дозами естрогенів протягом 3–4 тижнів; б) застосування МСК, що одержані з кісткового мозку, пуповинної крові, жирової тканини, навколоплідних вод, аутологічного ендометрія в проліферативній фазі його розвитку.

Дослідженнями встановлено, що МСК проявляють свій терапевтичний ефект здебільшого через паракринну передачу сигналів. Секретом МСК показав великий потенціал для відновлення пошкоджених тканин, включаючи пошкоджені ендометрій. МСК містить ряд цитокінів, зв'язаних з регенерацією та проліферацією ендометрія, що включають епідермальний фактор росту (EGF), білок, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP), інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) та фактор росту фібробластів (FGF). Було доказано, що FGF-9 відіграє важливу роль в проліферації стромы ендометрія, проте IGF-1 та IGFBP можуть сприяти проліферації епітеліальних тканин ендометрія. Підвищенню ефективності МСК сприяє їх застосування в гідрогелі гіалуронової кислоти, у вигляді тримірних сфероїдів (3D-культура). МСК вводяться внутрішньовенно, внутрішньоматково, внутрішньоочеревинно. Метод їх введення залежить від гостроти фази запалення: при гострій фазі — внутрішньоматково, при хронічних — внутрішньоочеревинно чи внутрішньовенно. МСК секретують VEGF (як ключовий мобілізатор стовбурових клітин), HGF та IGF-1 (інсуліноподібний фактор росту) для стимуляції ендогенної популяції стовбурових клітин за допомогою складних паракринних та клітинно-клітинних взаємодій. Критерієм ефективності лікування МСК є зростання фактора росту ендотеліальних клітин (VEGF). Ефект лікування стовбуровими клітинами у вигляді потовщення ендометрія стає найбільш вираженим через 6–9 міс. після їх застосування, а поєднання застосування МСК та естрогенів є нешкідливим та ефективним методом лікування для покращення тривалості менструацій, товщини ендометрія та підвищує відсоток настання вагітності. Ефект сумісного застосування МСК та естрогенів реалізується за допомогою IGF-1. Ми рекомендуємо також додаткові засоби для покращення мікроциркуляції та стимуляції процесів регенерації в ендометрії, а саме використання L-аргініну, який стимулює продукцію оксиду азота, дистрептази, ультразвукової терапії, внутрішньоматкового електрофорезу ферментів, лазерного випромінювання, акупунктури з кріоекстрактом плаценти.

- Четвертий етап — післяопераційна діагностична гістероскопія, УЗД контроль товщини ендометрія, вивчення рівня VEGF та IGF-1 в пайпель-біоптаті ендометрія.

## **Офісна гістероскопія у пацієнок з безпліддям**

До найбільш значущих патологічних змін матки, що негативно впливають на репродуктивну функцію жінок, належать: вроджені (повна або неповна перегородка, дворога, сідлоподібна матка) та набуті (хронічний ендометрит, поліпи ендометрія, гіперплазія ендометрія, аденоміоз, лейоміома матки, істмоцеле, синдром Ашермана). Внутрішньоматкова патологія може бути самостійним фактором первинного та вторинного безпліддя, а також причиною невдач застосування ДРТ, неуспішність яких у 2/3 випадків пов'язана з порушенням імплантації.

Хронічне запалення жіночих статевих органів призводить до: гормонального, імунного дисбалансу; підвищення рівня прозапальних та протизапальних цитокінів; накопичення продуктів вільно радикального окиснення; зниження рівня ферментних та неферментних антиоксидантів.

Внаслідок цих змін у ендометрії порушуються: експресія стероїдних рецепторів; накопичуються високотоксичні CD16+CD56+НК лімфоцити; посилюється проліферація; знижується апоптоз. зменшується експресія генів потенційної імплантації (αVβ3-інтегринів, глікопротеїду, ЛІФ) та порушується формування піноподій, на формування яких впливають клаудини — щільні контакти та їх компоненти.

Критеріями морфологічної діагностики хронічного ендометриту біоптату ендометрія є: запальні інфільтрати, переважно із лімфоїдних елементів, що розташовуються біля залоз та кровоносних судин, лейкоцити та гістіоцити, плазматичні клітини. Крім того, виявляється вогнищевий фіброз стромы, склероз стінок спіральних артерій. Хронічний ендометрит морфологічно ідентифікується у I, II та III типи:

I тип — гіперпластичний із нерівномірно гіпертрофованим ендометрієм з мікрополіпами, синехіями;

II тип — гіпопластична або ендометріальна дистрофія з нерівномірно витонченим ендометрієм.

III тип — змішаний, з нерівномірною товщиною ендометрія від витонченого до полі утворення.

Важливим показником «вікна імплантації» є проліферативна активність ендометрія, основним маркером якої є білок Ki67, який експресується практично у всіх фазах циклу. Є обернено пропорційний зв'язок між рівнем Ki67 та наявністю рецепторів до стероїдних гормонів. При хронічному ендометриті має місце підвищення мітотичної активності клітин епітелію залоз та клітин стромы ендометрія, тобто підвищення експресії Ki67.

Маркери плазматичних клітин CD138 трапляються у жінок з репродуктивними втратами.



## **ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПІДСУМКОВОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ**

**1. Який розчин використовується при проведенні офісної гістероскопії, під час якої планується виконати оперативне втручання із застосуванням монополярного різання?**

- а) фізіологічний розчин;
- б) 5 % розчин глюкози;
- в) CO<sub>2</sub>.

**2. В який день менструального циклу необхідно планувати виконання офісної гістероскопії у пацієток з безпліддям?**

- а) на 5–7 день менструального циклу;
- б) на 12–13 день менструального циклу;
- в) на 21–22 день менструального циклу.

**3. Які показання до проведення офісної гістероскопії згідно з ВООЗ?**

- а) у всіх випадках виявлення внутрішньоматкової патології при проведенні МСГ та УЗД;
- б) за відсутності ефекту від застосування ДРТ;
- в) при виявленні внутрішньоматкової патології при проведенні МСГ, УЗД та неефективності застосування ДРТ.

**4. Які типи ендометрія виявляються у пацієток, що хворіють на хронічний ендометрит при офісній гістероскопії?**

- а) гіперпластичний;
- б) гіпопластичний;
- в) змішаний;
- г) усі 3 типи ендометрія.

**5. Які маркери вказують на відсутність рецепторів у ендометрії?**

- а) CA-125;
- б) Ki67;
- в) HE-4.

**6. Які типи поліпів виявляються при проведенні офісної гістероскопії за їх наявності за даними МСГ чи УЗД?**

- а) залозисті;
- б) залозисто-фіброзні;
- в) фіброзні;
- г) аденоматозні;
- д) усі типи поліпів.

**7. У випадках виявлення якого поліпа ендометрія при офісній гістероскопії необхідна консультація гінеколога-онколога?**

- а) аденоматозного;
- б) поліпа з атипією;
- в) обох видів поліпів.

**8. Аденоміоз якого ступеня можна діагностувати за допомогою офісної гістероскопії?**

- а) I ступеня;
- б) II ступеня;
- в) III ступеня.

**9. Які препарати, що застосовуються для консервативного лікування аденоміозу, належать до групи А доказової медицини?**

- а) прогестини;
- б) антипрогестагени;
- в) аГн-РГ;
- г) усі перераховані.

**10. Лейоміому якого класу за класифікацією FIGO(2015) можна діагностувати за допомогою офісної гістероскопії?**

- а) 0–2;
- б) 3–8;
- в) 2–5.

**11. Які показники УЗД та КДК вказують на можливість рецидивування лейоміоми матки?**

- а) VI;
- б) FI;
- в) VFI.

**12. Застосування яких препаратів при консервативному лікуванні лейоміоми матки сприяє зменшенню її розмірів?**

- а) уліпрістал;
- б) аГн-РГ;
- в) даназол;
- г) антипрогестагенів;
- д) усіх перерахованих.

**13. Субмукозна лейоміома яких розмірів може бути видалена за допомогою офісної гістероскопії?**

- а) до 2 см;
- б) 2–5 см.

**14. Яка кількість жінок пременопаузального та постменопаузального віку хворіють на гіперплазію та атипичну гіперплазію ендометрія?**

- а) 25 %;
- б) 50 %;
- в) 75 %.

**15. Як часто неатипова гіперплазія ендометрія у жінок постменопаузального віку трансформується у рак?**

- а) 10 %;
- б) 15 %;
- в) 20 %.

**16. Як часто атипична гіперплазія трансформується у рак?**

- а) 25 %;
- б) 50 %;
- в) 75 %.

**17. Які препарати призначають пацієнткам з доброякісною гіперплазією ендометрія за відсутності факторів ризику у**

**післяопераційний період після виконання офісної гістероскопії?**

- а) КОКи;
- б) гестагени;
- в) аГн-РГ.

**18. Чи виконується під час виконання офісної гістероскопії абляція ендометрія пацієнткам з гіперплазією ендометрія?**

- а) так;
- б) ні.

**19. Якою є оптимальна частота розвитку істмоцеле за даними ВООЗ?**

- а) 10 %;
- б) 15 %;
- в) 20 %.

**20. Які гістероскопічні ознаки істмоцеле у пацієнток після кесаревого розтину?**

- а) наявність ніши в ділянці післяопераційного рубця;
- б) наявність дивертикулу в ділянці післяопераційного рубця;
- в) наявність мішечку в ділянці післяопераційного рубця;
- г) наявність усіх трьох перерахованих вище ознак в ділянці післяопераційного рубця.

**21. В яких випадках пацієнткам з істмоцеле показане гістероскопічне лікування?**

- а) якщо пацієнтки не планують вагітність;
- б) якщо товщина ендометрія в ділянці рубця < 2–3 мм;
- в) якщо дефіцит стінки 50 %;
- г) якщо наявні всі зазначені вище фактори.

**22. Як часто спостерігається синдром Ашермана у пацієнток з порушеннями менструального циклу?**

- а) 2,8–10 %;
- б) 2,8–20 %;
- в) 2,8–45,5 %.

**23. Які симптоми найчастіше спостерігаються у пацієток із синдромом Ашермана?**

- а) повторні втрати вагітності;
- б) аменорея;
- в) циклічні тазові болі;
- г) безпліддя;
- д) усі перераховані вище ознаки.

**24. У якій кількості пацієток з безпліддям трапляється синдром Ашермана?**

- а) у 25 %;
- б) у 40 %;
- в) у 4 %.

**25. Які маркери використовують при діагностиці синдрому Ашермана?**

- а) ADAM 15;
- б) ADAM-17;
- в) усі перераховані вище.

**26. Скільки етапів включає лікування синдрому Ашермана?**

- а) 2 етапи;
- б) 3 етапи;
- в) 4 етапи.

**27. На яких етапах лікування застосовується гістероскопічне втручання ?**

- а) на I етапі;
- б) на I та II етапі;
- в) на I, II та III етапах.

### **Правильні відповіді**

1. — а; 2. — в; 3. — в; 4. — г; 5. — б; 6. — д; 7. — в; 8. — а; 9. — г; 10. — а;  
11. — в; 12. — д; 13. — а; 14. — б; 15. — а; 16. — б; 17. — б; 18. — б; 19. — б;  
20 — г; 21 — г; 22 — в; 23 — д; 24 — в; 25 — в; 26 — в; 27 — а .

## Література

1. Перший досвід відновлення репродуктивної функції пацієнок з синдромом Ашермана із застосуванням аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин / Козуб М. І. та ін. *Репродуктивна ендокринологія*. 2022. № 1. С. 35-42.
2. Наказ МОЗ України від 05.05.2021 р. №869 Про затвердження Уніфікованого протоколу первинної, вторинної(спеціалізованої), третинної(високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпеплазія ендометрія».
3. Істмоцеле: етіологія, клініка, діагностика та лікування / Козуб М. І. та ін. *Міжнародний медичний журнал*. 2021. № 1 (105). С. 5–55.
4. Пат. на корисну модель u202002235 06.04.2020 МПК (2020.01) А61В17/00 А61К 35/28 (2015.01) / Козуб М. І., Козуб М. М., Граматюк С. М., Сокол М. П. Спосіб лікування істмоцелє. Опубл. Бюл. № 23 від 10.12.2020.
5. Козуб Н. И. Избранные вопросы гинекологической эндоскопии. Харьков, 2002. 213 с.
6. Грищенко В. І, Козуб М. І. Эндоскопия в диагностике и лечении женского бесплодия. Харьков : Основа, 1998. 216 с.
7. Hysteroscopy in COVID-19 times / Alessandra Gallo et al. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2021. № 48 (5). P. 1017–1021.
8. Haimovich S., Tanvir T. A Mini-Review of Office Hysteroscopic Techniques for Endometrial Tissue Sampling in Postmenopausal Bleeding. *J Midlife Health*. 2021. № 12 (1). P. 21–29. doi:10.4103/jmh.jmh\_42\_21.
9. Is every patient eligible to have an office hysteroscopy? A retrospective analysis of 1301 procedures / Biela M. M. et al. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2020. № 15 (2). P. 337–345. doi:10.5114/wiitm.2019.89609.
10. Pain and anxiety in office histeroscopy / Rolim M. O. et al. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020. № 66 (12). P. 1633–1637. doi: 10.1590/1806-9282.66.12.1633. PMID: 33331569.

11. Effectiveness and appropriateness in the application of office hysteroscopy / Yen C. F. et al. *J Formos Med Assoc.* 2019, Nov. № 118 (11). P. 1480–1487. doi: 10.1016/j.jfma.2018.12.012. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30611636.
12. The Role of Diagnostic Hysteroscopy in the Evaluation of Fallopian Tube Patency: a Short Review / Hager M. et al. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019 May. № 79 (5). P. 483–486. doi: 10.1055/a-0826-1326. Epub 2019 May 21. PMID: 31148848; PMCID: PMC6529226.
13. Usefulness of Cryoprobe in Office Hysteroscopy for Removal of Polyps and Myomas / Sobociński K. et al. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:7104892. Published 2018 Aug 26. doi:10.1155/2018/7104892.
14. Outpatient hysteroscopy. Facts Views Vis Obgyn / Campo R. et al. 2018; 10 (3). P. 115–122.
15. The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis / Di Spiezio Sardo A. et al. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 2518396. doi:10.1155/2017/2518396.
16. Dating of endometrium. Pathology Outlines.com website. Accessed February 13, 2017. Available at: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/utetusdating.html>.
17. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review / Di Spiezio Sardo A. et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Aug; 203. P. 182–92. Epub 2016 Jun 10.
18. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis Fertility and Sterility / P. E. Bouet et al. 2016. Vol. 105. № 1. P. 106–110.
19. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis Fertility and Sterility / P. E. Bouet et al. 2016. Vol. 105. № 1. P. 106–110.



20. Graham A., Datta S. Outpatient hysteroscopy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, In Press, Corrected Proof, Available online*. 2016. Vol. 26. P. 7–11.
21. Closon F., Tulandi T. Uterine myomata: Organ-preserving surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016. Vol. 35. P. 30–36.
22. Closon F., Tulandi T. Future research and developments in hysteroscopy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015. Volume 29, № 7. P. 994–1000.
23. Emanuel M. H. Hysteroscopy and the treatment of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015. Vol. 29, № 7. P. 920–929.
24. Removal of Endometrial Polyps: Hysteroscopic Morcellation versus Bipolar Resectoscopy, A Randomized Trial / T. W. Hamerlynck et al. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015. Vol. 22 (7). P. 1237–1243.
25. Use of Hysteroscope for Vaginoscopy or Hysteroscopy in Adolescents for the Diagnosis and Therapeutic Management of Gynecologic Disorders: A Systematic Review / J. Johary et al. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2015. Vol. 28. № 1. P. 2937.
26. Operative hysteroscopy for treatment of intrauterine pathologies does not interfere with later endometrial development in patients undergoing in vitro fertilization / L. Kogan et al. *Arch Gynecol Obstet*. 2015. Vol. 293 (5). P. 1097–1100.
27. Mahmud A., Smith P., Clark J. The role of hysteroscopy in diagnosis of menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29 (7). P. 898–907.
28. Role of Hysteroscopy Prior to Assisted Reproduction Techniques / P. Bakas et al. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2014. Vol. 21. № 2. P. 233–237.