

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ПАЦІЄНТОК ІЗ АДЕНОМІОЗОМ ТА/АБО ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ



Т.В. МЕЛІХОВА

асистент кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету, м. Харків
ORCID: 0000-0001-7594-6544

О.В. ГРИЩЕНКО

д. мед. н., професор, зав. кафедри перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО, м. Харків
ORCID: 0000-0002-8485-7022

В.В. ЛАЗУРЕНКО

д. мед. н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського НМУ, м. Харків
ORCID: 0000-0002-3252-4947

Р.А. САФОНОВ

к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського НМУ, зав. гінекологічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня» ХОР, м. Харків
ORCID: 0000-0002-3876-4415

О.С. АЛЕКСЕЄВА

аспірант кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського НМУ, м. Харків
ORCID: 0000-0002-6722-5509

Контакти:

Меліхова Тетяна Володимирівна
Харківський НМУ, кафедра акушерства та гінекології №2
61022, Харків, пр-т Науки 4
Тел.: +38 (050) 303 56 64
email: melikhova@ukr.net

ВСТУП

Захворювання на ендометріоз знаходиться у центрі медико-соціальних проблем та має більш ніж вікову історію вивчення. Ендометріоз залишається на 3-му місці у загальній структурі гінекологічних хвороб після запальних захворювань органів малого таза та лейоміоми матки [3, 7]. Серед пацієнток репродуктивного віку в загальній жіночій популяції дана патологія зустрічається з частотою від 6,2 до 50% випадків, негативно впливаючи на психоемоційний стан і репродуктивну функцію та знижуючи працездатність жінки [6]. У структурі різних форм генітального ендометріозу істотне місце займає аденоміоз, частота якого постійно зростає, особливо в поєднанні з лейоміомою матки і гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) [9, 12]. Ця своєрідна дисгормональна гіперплазія ектопованого ендометрія відбувається на фоні вираженої дисфункції імунної системи [23, 24].

Складність діагностики аденоміозу пов'язана з великою різноманітністю його клінічних проявів, обумовлених поєднанням хвороби з іншою патологією ендометрія та міометрія [1, 4]. З моменту появи перших клінічних симптомів захворювання правильний діагноз аденоміозу встановлюється лише у 4,6% хворих протягом 1–5 років [8, 17]. Доопераційна діагностика аденоміозу залишається низькою і становить 2,6–64% випадків [14]. Нині особливої актуальності набуває використання високоефективних методів інструментальної діагностики для встановлення форми і ступеня тяжкості аденоміозу, особливо на початкових стадіях розвитку хвороби [16, 18].

Труднощі діагностики аденоміозу пов'язані зі значною варіабельністю його клінічної картини, оскільки існують малосимптомні прояви захворювання. Критерії прогнозування розвитку аденоміозу та вибору раціональної тактики лікування відсутні [11, 13]. Тому для розуміння окремих ланок патогенезу аденоміозу доцільним є проведення комплексних досліджень із поглибленим морфологічним вивченням [2].

Безліч нових технічних розробок з успіхом доповнюють інформацію, отриману під час УЗД: це, зокрема, поєднання В-режиму з кольоровим і спектральним доплерівським, створення 3D і 4D зображень при мультипараметричному УЗД [15, 21, 22, 25]. Проте висока частота діагностичних помилок (20–40%), залежність деталізації структури міометрія і параметрів сонографіч-

ного диференціювання аденоміозу від досвіду оператора і апаратури сприяють пошуку нових оптимальних методів діагностики [19]. Зокрема, останніми роками в клінічній практиці використовуються два види ультразвукової еластографії – компресійна еластографія і еластографія зсувної хвилі, під час яких визначаються еластичні властивості (пружність) нормальних і патологічно змінених тканин організму [5, 10].

Мета дослідження – оптимізація діагностичних заходів у пацієнток із аденоміозом та/або ГПЕ.

Для досягнення встановленої мети пацієнткам була проведена гістероскопія з прицільною біопсією, виявлялися патоморфологічні особливості сполучнотканинного компонента ендометрія і перехідної зони матки, вивчалися специфічні маркери прогресування аденоміозу, а саме судинного ендотеліального фактора росту та показника проліферації Ki-67, а також визначалися параметри ультразвукової еластографії зсувної хвилі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було залучено 128 пацієнток у віці від 27 до 53 років (середній вік – $39,4 \pm 8,6$ років), які знаходилися на обстеженні і лікуванні в КНП «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради (Харківський регіональний перинатальний центр, жіноча консультація, відділення оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями).

Учасниці дослідження були розподілені за групами:

- I група – 38 (29,6%) пацієнток з діагнозом аденоміоз I–II ступеня;
- II група – 41 (32,1%) пацієнтка з поєднанням аденоміозу I–II ступеня з ГПЕ та/або лейоміомою матки;
- III група – 39 (30,5%) жінок тільки з ГПЕ;
- IV (контрольна) група – 10 (7,8%) жінок без патології ендометрія, які звернулися в жіночу консультацію з приводу первинного безпліддя.

В усіх досліджуваних групах проводили збір анамнезу захворювання і симптомів, оцінювали тяжкість і перебіг хвороби. Виконували клініко-лабораторні і біохімічні дослідження: загальноклінічні методи дослідження крові і сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограму, ліпідний профіль, рівні фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, пролактину й естрадіолу на 5–7 день менструального циклу (МЦ), прогесте-

рону. Візуальні методи включали УЗД органів малого таза, яке виконували за допомогою вагінального й абдомінального датчиків, а також ультразвукову еластографію, яку проводили на апараті ULTIMA PA ГРИС.941217.015-01 (Україна).

Гістероскопічне і лапароскопічне оперативне втручання виконували за стандартною методикою з лікувальною метою, з подальшим проведенням гормональної терапії з використанням прогестинів (пігулок або внутрішньоматкових систем, що містять синтетичний прогестерон). Морфологічно досліджували фрагменти ендометрія з належним міометрієм, що були отримані під час гістероскопічного оперативного втручання за допомогою апарату Karl Storz-endoscope UP-210 SN: SQ 01490 (Німеччина).

Морфологічна обробка включала комплекс гістологічних і гістохімічних методів. У всіх випадках використовували рутинний метод забарвлення гематоксиліном і еозином, а також забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном, методом Маллорі. Кожен досліджуваний випадок піддавали оглядовій мікроскопії, при якій давали загальну оцінку стану досліджуваних тканин: визначали характер патологічного процесу, проводили гістологічну верифікацію доброякісної проліферативної патології ендометрія (поліп ендометрія, гіперплазія ендометрія, поєднана проліферативна патологія ендометрія). За допомогою методів забарвлення за Ван Гізоном, методом Маллорі оцінювали стан сполучнотканинного компонента ендометрія і перехідної зони стінки матки. За методом Ван Гісона колагенові волокна сполучної тканини забарвлюються кислим фуксином у червоний колір, за методом Маллорі колагенові волокна забарвлюються аніліновим синім у темно-синій колір, а еластичні волокна кислим фуксином – у червоний.

Зразки тканини фіксували в 10% розчині формаліну, потім піддавали стандартній проводці через спирти концентрації, що збільшується, рідину Нікіфорова (96% спирт і диетилловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ, після чого заливали парафіном. З приготованих таким чином блоків робили серійні зрізи завтовшки 4–5×10⁻⁶ м.

Крім цього, використовували імуногістохімічне дослідження з моноклональними антитілами (МКАТ) до білка проліферації Ki-67. Для проведення імуногістохімічних реакцій зрізи товщиною 4–5 мкм наносили на предметні скельця, попередньо оброблені адгезивною рідиною (полі-L-лізин), після чого депарафінували згідно з прийнятими стандартами. Ми використовували нагрівання на водяній бані в цитратному буфері з рН = 6,0 (протягом 30 хв після досягнення температури 98 °С) і автоклавування (5 хв при температурі 121 °С). Важливою умовою якісного імуногістохімічного дослідження є правильно підібраний титр антитіл, а також час і температура інкубації [10].

При виконанні соноеластографії обирався район інтересу (колірне вікно) з наступним очікуванням стабілізації зображення (регулювання параметрів В-режиму і колірної еластографії для отримання однорідного фарбування колірної області інтересу). Дослідження і виміри проводили в гінекологічному режимі, діапазоні шкали значень модуля Юнга 0–180 кПа без додаткової компресії при мінімізації можливих рухів датчиком. Виміри виконувалися в області ближньої до датчика стінки тіла матки з оцінкою жорсткості тканин у трьох стандартних за формою і розмірами зонах інтересу (Q-Box) уздовж ходу

м'язових волокон міометрія. Показники визначалися в режимі реального часу. Уся отримана інформація зберігалася в пам'яті апарату для наступної обробки. Для аналізу використовували середнє значення (E_{mean}), максимальне значення (E_{max}) і стандартне відхилення (SD). Потім обчислювалося середнє значення для кожного показника (для E_{mean} , E_{max} і SD). При еластографії колірні гама району інтересу за наявності аденоміозу характеризувалася переважанням червоного, зеленого і жовтого кольорів (переважно неоднорідне фарбування на тлі підвищеної жорсткості), тоді як незмінений міометрій в усіх випадках картувався синім кольором (однорідне фарбування на фоні нормативних значень модуля Юнга).

Статистичний аналіз отриманих даних виконували за допомогою пакета аналізу Microsoft Excel 2010. Результати досліджень було оброблено методами варіаційної статистики для оцінки непараметричних показників із визначенням критеріїв Фішера і Ст'юдента. В усіх випадках було визначено середнє арифметичне та стандартна помилка середнього.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

МЦ в пацієнок усіх трьох груп тривав від 25 до 28 днів, і нами не було виявлено достовірної різниці в його тривалості, так само як і у віці пацієнок. Проте звертає на себе увагу достовірно вища кількість скарг пацієнок на прояви менорагії в групі аденоміозу (57,9%) у порівнянні з даними II і III груп (43,9% і 43,6% відповідно, $p < 0,05$). У жінок I групи також достовірно частіше в порівнянні з пацієнтками II і III груп відзначалося кровомазання до та після менструації (76,3% проти 36,6% і 25,6% відповідно, $p < 0,05$), а також в середині МЦ (73,7% проти 43,9% і 15,4% відповідно, $p < 0,05$) (табл. 1).

З клініко-лабораторного обстеження звертає на себе увагу зниження рівня гемоглобіну в 63,3% обстежених пацієнок, проте в III досліджуваній групі цей показник перевищував дані пацієнок I і II груп – 71,8% проти 65,7% і 68,36% відповідно, що обумовлено наявністю менометрорагій у пацієнок I і II груп.

Більшість досліджуваних пацієнок (78 жінок, 60,9%) були в репродуктивному і пізньому репродуктивному періодах, відповідно в пременопаузі їх було 39,1%. Жодна з учасниць дослідження не знаходилася в стані менопаузи.

В результаті проведеного аналізу виявлено, що рутинним гістологічним дослідженням аденоміоз був підтверджений тільки в 11 (30,6%) випадках із 36 передбачуваних, тоді як ГПЕ (поліпи, залозиста гіперплазія) і гіперпластична патологія ендочервікса (поліпи) – в 34 (97,1%) випадках з 35 передбачуваних.

Таблиця 1. Клінічна характеристика пацієнок

Досліджуваний параметр	I група (n = 38)	II група (n = 41)	III група (n = 39)	p
Середній вік, роки	38,4 ± 8,9	39,7 ± 7,4	39,1 ± 8,2	> 0,05
Середня тривалість МЦ, дні	25,7 ± 1,6	26,1 ± 1,4	26,6 ± 1,8	> 0,05
Менорагії, n	22 (57,9%)	18 (43,9%)	17 (43,6%)*	< 0,05
Дисменорея, n	27 (71,1%)	23 (56,1%)	19 (48,7%)*	< 0,05
Кровомазання до і після менструації, n	29 (76,3%)	15 (36,6%)	10 (25,6%)*	< 0,05
Кровомазання в середині МЦ, n	28 (73,7%)	18 (43,9%)	6 (15,4%)*	< 0,05
Анемія, n	25 (65,7%)	28 (68,3%)	28 (71,8%)	> 0,05

* $p < 0,05$ порівняно з показниками I групи

В одному з випадків з передбачуваним поліпом цервікального каналу останній не був підтверджений, що пояснювалося, ймовірно, виявленими при мікроскопічному дослідженні вибухаючими в просвіт наботовими кістами, що симулюють поліп. Одне зі спостережень в клінічному діагнозі було представлено, крім передбачуваного аденоміозу, проліферативним процесом матки – лейоміомою із субмукозною локалізацією, що й підтвердилося гістологічним дослідженням.

Під час гістологічного дослідження матеріалу, взятого для даного наукового дослідження, аденоміоз був підтверджений у 23 (63,9%) випадках, що на 33,3% більше в порівнянні з результатами рутинного дослідження. Швидше за все, це пояснюється глибшим взяттям біологічного матеріалу, а саме прицільним відбором міометрія. Однак проліферативні процеси ендометрія і міометрія цим дослідженням було підтверджено лише в 13 (37,1%) випадках із 35 передбачуваних, що на 60% менше від кількості випадків їх діагностики при рутинному дослідженні. Даний факт можна пояснити попереднім взяттям біологічного матеріалу (в першу чергу, ендометрія) для рутинного гістологічного дослідження.

Як видно з результатів нашого дослідження, патологічні стани слизової оболонки матки за допомогою гістоскопії діагностуються точніше, ніж аденоміоз (що підтверджується висновками гістології), оскільки даний метод інструментального дослідження дозволяє переважно оглянути і оцінити стан слизових оболонок – ендочервікса й ендометрія. Однак достовірно діагностувати наявність гетеротопних ендометріюїдних вогнищ у міометрії метод гістоскопії не дозволяє. Водночас не можна недооцінювати діагностичну цінність гістоскопії у виявленні вогнищ внутрішнього ендометріозу тіла матки. Точність діагностики залежить від форми і ступеня поширення патологічного процесу і підвищується при проведенні гістоскопії з біопсією міометрія.

У результаті проведеного морфологічного дослідження виявлено, що в пацієнок II, III та IV досліджуваних груп границя між ендометрієм і міометрієм досить чітка, колагенові волокна спостерігаються у невеликій кількості в стромі базальних відділів ендометрія, тобто в ендометріальній частині перехідної зони, а в поліпах колагенові во-

локна розташовані здебільшого у так званій «ніжці» у помірній кількості.

У I досліджуваній групі перехідна зона «зазубрена» за рахунок занурення ендометрія в міометрій по міжфасцикулярним просторам сполучної тканини, ендометріальні залози гіпертрофовані, в базальному відділі оточені стромою з великою кількістю клітин. У стромі нижньої третини, а подекуди половини шару ендометрія колагенові волокна виявляються дифузно у помірній кількості, місцями у значній кількості. Осередки аденоміозу представлені ендометріальними залозами, оточеними стромою ендометріального походження (рис. 1 А, Б). Залозисті структури різної форми і розміру, вкриті циліндричним епітелієм ендометріального типу без ознак функціональної активності або зі слабо вираженими проліферативними змінами.

В усіх групах (досліджуваній і групах порівняння) колагенові волокна виявлялися, окрім стромы, по ходу базальних мембран залоз і судин. Щодо міометріальної частини перехідної зони, то колагенові волокна оточували пучки гладком'язових волокон. При аденоміозі гладком'язові волокна дещо збільшені в розмірах у зіставленні з групами порівняння.

За даними літератури, ріст гетеротопічних вогнищ супроводжується втраченою колагеновими волокнами здатності сприймати забарвлення фуксином за Ван Гізоном. Ці волокна здаються «розчиненими», «желатинізованими» і набувають характерного жовтогарячого забарвлення, а також характеризуються вираженим повнокрів'ям мікроциркуляторного русла міометрія, лімфостазом, набряком периваскулярної тканини міометрія, збільшенням навколо осередків ендометріозу числа тканинних базофілів. Але в нашому дослідженні у випадках із аденоміозом цих ознак ми не спостерігали, відзначалося тільки осередкове порушення архітектоники пучків колагенових волокон, що свідчить про «спокійний» перебіг процесу або, швидше за все, про збереженість захисної функції сполучнотканинних компонентів від інфільтруючого росту ендометрія в міометрій.

Після проведеного двоетапного оперативного втручання було здійснено гістологічну оцінку матеріалу та проведено імуногістохімічне дослідження. Результат оцінювали як позитивний при

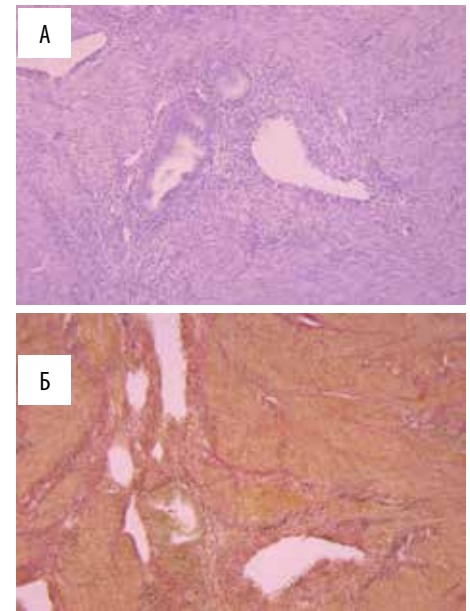


Рисунок 1 А, Б. Осередок ендометріозу
А. Забарвлення гематоксилином і еозином, збільшення $\times 100$.
Б. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном, збільшення $\times 100$.
випаданні солей хромогену саме в клітинах, причому у вигляді специфічної реакції (цитоплазматичної або мембранної).

Клітини, позитивні щодо експресії даного маркера, вивчали в 4–6 випадково вибраних полях зору. Після підрахунку 300 гістологічно ідентифікованих об'єктів (ядер) обчислювали показники експресії за результатами всіх вивчених ділянок.

При оцінці імуногістохімічного забарвлення позитивна реакція з МКАТ до Ki-67 виявлялася коричневим кольором ядер клітин різного ступеня інтенсивності (рис. 2).

Експресія антигену Ki-67 в ядрах епітеліальних клітин залоз ендометріюїдних гетеротопій була позитивною, переважно в поверхнево розташованих гетеротопіях.

Експресія антигену Ki-67 була позитивною в ядрах епітеліальних клітин залоз вогнищ аденоміозу і меншою мірою –

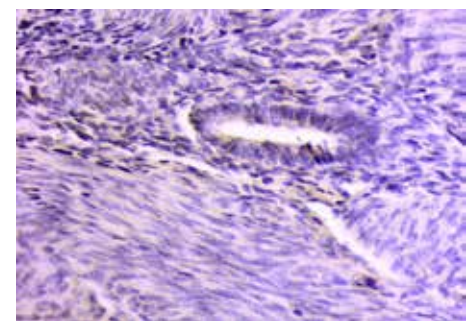


Рисунок 2. Позитивна реакція Ki-67 в епітелії залоз осередку ендометріозу та в оточуючих окремих гладеньком'язових клітинах
Імуногістохімічна реакція з МКАТ до Ki-67, збільшення $\times 400$.

клітин цитогенної строми. Більше значення експресії відзначалося в епітелії залоз поверхнево розташованих гетеротопій – при аденоміозі I–II ступеня в порівнянні з іншими досліджуваними групами (табл. 2).

Позитивна експресія судинного ендотеліального фактора росту була виявлена в мембранах епітеліоцитів залоз вогнищ аденоміозу і базального шару ендометрія в матеріалах I та II досліджуваних груп. При цьому більш виражене значення експресії було характерним для епітеліального компонента ен-

Таблиця 2. Значення експресії антигену Ki-67 у досліджуваних групах, $M \pm m$

	I група	II група	III група	IV група
Епітелій залоз	12,2 ± 0,03*	11,7 ± 0,02*	5,1 ± 0,02*	1,4 ± 0,03
Цитогенна строма	1,9 ± 0,02*	1,65 ± 0,02*	4,3 ± 0,03*	0,4 ± 0,02

* $p < 0,05$ у порівнянні з IV контрольною групою

дометріодних гетеротопій (табл. 3). У функціональному шарі ендометрія експресія цього маркера була відсутня.

Що стосується базального шару ендометрія, значення експресії судинного ендотеліального фактора росту було трохи вищим у ділянках, що мають тенденцію до інвагінації у підлягаючий міометрій.

Таблиця 3. Експресія судинного ендотеліального фактора росту, $M \pm m$

	Площа експресії	Оптична щільність
Епітелій залоз вогнищ аденоміозу, I група	21,74 ± 0,05*	0,21 ± 0,02*
Епітелій залоз вогнищ аденоміозу, II група	20,04 ± 0,05	0,21 ± 0,02
Епітелій залоз базального шару ендометрія, I група	6,65 ± 0,01*	0,22 ± 0,001*
Епітелій залоз базального шару ендометрія, II група	5,25 ± 0,01	0,22 ± 0,001

* $p < 0,001$ у порівнянні з II досліджуваною групою

Відомо, що прогресування і зростання вогнищ аденоміозу відбувається під впливом загального і локального гіперестрогенізму за участю місцево продукуючого фактора росту, а також судинного ендотеліального фактора росту. При цьому, особливо у випадках інфільтративних форм ендометріозу, спостерігається збільшення проангіогенної та зниження антиангіогенної активності у сироватці крові та перитонеальній рідині. Встановлено, що надмірний ангіогенез сприяє імплантації еутопічного ендометрія [2].

У результаті проведеного нами імуногістохімічного дослідження була виявлена експресія судинного ендотеліального фактора росту в базальному шарі ендометрія і в ендометріодних гетеротопіях, що підтверджує значення й односпрямованість змін, які відбуваються в осередках аденоміозу і в базальному шарі еутопічного ендометрія при внутрішньому генітальному ендометріозі. Крім того, дослідження експресії антигену Ki-67, переважання проліферативних змін в епітелії залоз і клітинах цитогенної строми гетеротопій, розташованих у глибоких відділах міометрія, висока частота ГПЕ свідчать про значення проліферативної активності в ендометріодних гетеротопіях та в ендометрії при аденоміозі в порівнянні з ГПЕ.

Отже, з точки зору природи патологічних процесів аденоміоз можна вважати одним з варіантів патологічної ре-

генерації. Ймовірно, репарація ендометрія, що виникає у відповідь на його пошкодження будь-якого характеру (механічна травма, запальний процес) під впливом різних факторів – гормональних, генетичних, імунологічних, паракринних – супроводжується інвагінацією базального шару ендометрія.

Здатність до інвазивного росту, високий проліферативний і ангіогенний потенціал елементів ендометріодних гетеротопій визначає подальше прогресування процесу і поширення в глибокі відділи міометрія.

При виконанні еластографії зсувної хвилі виявлені достовірні відмінності за кольором фарбування міометрія між пацієнтками I, III і контрольної груп ($p < 0,001$).

Незмінений міометрій у всіх пацієнток контрольної групи характеризувався фарбуванням у відтінках синього кольору, при цьому фарбування було однорідним у 9 (90%) обстежених (рис. 3А).

У пацієнток I групи міометрій забарвлювався відтінками червоного кольору в 31 (81,63%) випадку і відтінками жовтого кольору – в 3 (7,8%) випадках; у 23 (60,5%) випадках спостерігалось неоднорідне червоне фарбування, в 14 (36,8%) – неоднорідне фарбування у відтінках червоно-жовто-світло-синього кольорів (рис. 3Б).

При виконанні еластографії пацієнткам II групи в проекції міоматозного вузла частіше визначалося фарбування у відтінках червоного – в 20 (48,8%) випадках, жовтого – у 6 (14,6%) і світло-синього – в 3 (7,3%) випадках; у 28 (68,3%) випадках спостерігалось неоднорідне червоне фарбування, в 19 (46,3%) – неоднорідне фарбування у відтінках червоно-жовто-світло-синього кольорів (рис. 3В).

У III групі в проекції міоматозного вузла на фоні синього міометрія частіше визначалося фарбування у відтінках червоного – в 22 (56,4%) випадках, жовтого – у 8 (20,5%) і світло-синього – в 6 (15,4%) випадках; неоднорідне фарбування міоматозних вузлів було виявлено в 31 (79,5%) випадку, однорідне – в 7 (17,9%) (рис. 3Г).

Незмінений міометрій у IV групі контролю характеризувався достовірно меншими значеннями модуля Юнга – 25,2 кПа (17,9–34,3 кПа), тоді як у I групі аденоміозу середнє значення E_{mean} досягало 71,8 кПа (17,9–281,3 кПа), було максимально високим – 29,6 кПа (13,5–58,9 кПа) – і достовірно відрізнялося від показників III і IV груп. Показники пацієнток II групи, в яких аденоміоз I–II ступеня поєднувався з ГПЕ (лейоміома), склали 54,7 кПа (15,6–133,9 кПа) і також були достовірно вищими від значень III і IV груп (табл. 4).

Таким чином, з метою поліпшення ефективності діагностики аденоміозу та проведення диференціальної діагностики з патологічними змінами ендометрія необхідно використовувати гістероскопію з прицільною біопсією міометрія. Встановлено, що строма ендометрія і перехідна зона при аденоміозі та деяких проліферативних процесах ендометрія відрізняються як за оглядовою мікроскопічною картиною, так і за кількістю і розташуванням колагенових волокон, що може бути одним із диференціальних критеріїв між патологічними процесами, які вивчалися у даному дослідженні. На підставі отриманих даних, що свідчать про підвищення експресії білка проліферації Ki-67 і інтенсифікацію процесу неоваскуляриза-

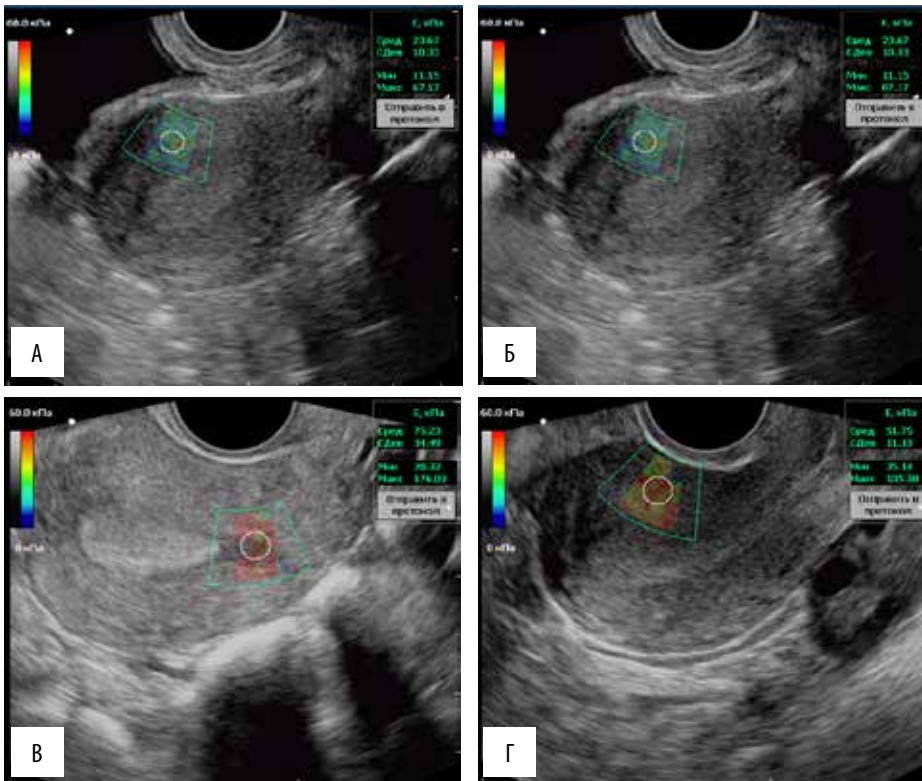


Рисунок 3 А–Г. Еластографія зсувної хвилі

- А. Контрольна група.
 Б. Аденоміоз I–II ступеня.
 В. Аденоміоз I–II ступеня в поєднанні з лейоміомою матки, гіперплазія ендометрія.
 Г. Лейоміома матки.

Таблиця 4. Значення модуля Юнга в досліджуваних групах

Групи		E_{mean}	E_{max}	SD
I група (n = 38)	Me	71,8*, **	93,4*, **	9,8*, **
	Q1–Q3	19,7–281,3	28,7–300,0	2,4–27,5
II група (n = 41)	Me	54,7*, **	75,9*, **	6,3*, **
	Q1–Q3	15,6–133,9	19,9–112,8	1,8–18,3
III група (n = 39)	Me	29,6	36,1	3,2*
	Q1–Q3	13,5–58,9	16,4–83,2	1,3–15,9
IV група (n = 10)	Me	25,2	28,4	2,6
	Q1–Q3	17,9–34,1	20,9–43,5	1,5–6,4

* достовірність результатів у порівнянні з контрольною групою, $p < 0,05$;

** достовірність результатів у порівнянні з III групою, $p < 0,05$

ції у біоптатах ендометрія з підлягаючим міометрієм при аденоміозі та за умов поєднання аденоміозу з ГПЕ можна стверджувати, що маркери, які вивчалися, можуть використовуватися як діагностичні у виявленні аденоміозу, в тому числі асоційованого з ГПЕ. Методика ультразвукової еластографії зсувної хвилі є малоінвазивним і доступним методом якісної передопераційної діагностики, необхідної для того, щоб уникнути гістеректомії і уточнити діагноз без хірургічного втручання. Її рекомендується використовувати в практич-

ній діяльності з метою підвищення точності діагностики аденоміозу.

ВИСНОВОК

Для покращення діагностики аденоміозу рекомендується включити до лабораторно-інструментального обстеження ультразвукову еластографію зсувної хвилі, визначення експресії білка проліферації Ki-67 й інтенсифікацію процесу неоваскуляризації в біоптатах ендометрія, що дозволить оптимізувати діагностичні заходи в пацієнок із аденоміозом та/або ГПЕ.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алтїбаєва, Д.М. Діагностичні критерії аденоміозу в поєднанні з гіперпластичними процесами ендометрію у жінок репродуктивного віку // Збірник наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ, 2016. – С. 9–12.
 Altibaeva, D.M. Diagnostic criteria for adenomyosis in combination with hyperplastic processes of the endometrium in women of reproductive age. Collection of Science Proceedings of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. Kyiv (2016): 9–12.
- Архипкіна, Т.Л. Роль фактора росту ендотелію в патогенезі синдрому полікістозних яєчників. / Т.Л. Архипкіна, Ю.И. Караченцев, Л.П. Любимова [и др.] // Проблеми ендокринної патології. – 2016. – №4. – С. 91–104.
 Arkhipkina, T.L., Karachentsev, Y.I., Lyubimova, L.P., et al. "The role of the endothelial growth factor in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome." Endocrine pathology problems 4 (2016): 91–104.
- Бирчак, І. В. Особливості загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з ендометріозом / І.В. Бирчак, А.В. Гошовська // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 224–226.
 Byrchak, I.V., Hoshovska, A.V. "Peculiarities of general and obstetric-gynecological history of women with endometriosis." Bukovynian Medical Bulletin 20.3 (2016): 224–6.
- Дамиров, М.М. Новий взгляд на патогенез аденоміоза / М.М. Дамиров, А.М. Шабанов // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2013. – №3. – С. 23–27.
 Damirov, M.M., Shabanov, A.M. "A new look at the pathogenesis of adenomyosis." N.V. Sklifosovsky Journal "Emergency Medicine" 3 (2013): 23–7.
- Диомидова, В.Н. Еластографія зсувної хвилі в оцінці ендометрія та міометрія у здорових жінок репродуктивного віку / В.Н. Диомидова, О.В. Захарова, О.В. Петрова // Ультразвукова і функціональна діагностика. – 2015. – №5. – С.51–56.
 Diomidova, V.N., Zakharova, O.V., Petrova, O.V. "Shear wave elastography in the assessment of endometrium and myometrium in healthy women of reproductive age." Ultrasound and functional diagnostics 5 (2015): 51–6.
- Довгань, А.А. Роль гістероскопії в диференціальній діагностиці гіперпластичних процесів ендометрія, субмукозної міоми та аденоміоза / А.А. Довгань // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2013. – №4 (64). – С. 39–41.
 Dovgan, A.A. "The role of hysteroscopy in the differential diagnosis of endometrial hyperplastic processes, submucous myoma and adenomyosis." Tauride medical and biological bulletin 4.64 (2013): 39–41.
- Запорожан, В.М. Національний консенсус щодо ведення пацієнок із ендометріозом / В.М. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.В. Камінський // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – №4 (24). – С.7–12.
 Zaporozhan, V.M., Tatarchuk, T.F., Kaminskyi, V.V. "National Consensus on the Management of Patients with Endometriosis." Reproductive endocrinology 4.24 (2015): 7–12.
- Коган, Е.А. Клинико-морфологические особенности очаговой, узловой и диффузной форм аденомиоза / Е.А. Коган, Н.Б. Парамонова, А.А. Шкляр [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – №3(1). – С. 18–22.
 Kogan, E.A., Paramonova, N.B., Shklyar, A.A., et al. "Clinical and morphological features of focal, nodular and diffuse forms of adenomyosis." V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology 3.1 (2016): 18–22.
- Колесник, А.В. Клинические аспекты сочетания аденомиоза и гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / А.В. Колесник // Здоровье женщины. – 2013. – №4. – С. 109–111.
 Kolesnyk, A.V. "Clinical aspects of the combination of adenomyosis and endometrial hyperplastic processes in women of reproductive age." Woman's Health 4 (2013): 109–11.

10. Митьков, В.В.

Сравнительный анализ данных эластографии сдвиговой волны и результатов морфологического исследования тела матки (предварительные результаты) / В.В. Митьков, С.А. Хуако, С.Е. Цыганов [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2013. — №5. — С. 99–114.

Mitkov, V.V., Huako, S.A., Tsyganov, S.E., et al.

“Comparative analysis of shear wave elastography data and the results of morphological examination of the uterine body (preliminary results).” *Ultrasound and functional diagnostics* 5 (2013): 99–114.

11. Могильная, Г.М.

Компоненты переходной зоны стенки матки при аденомиозе / Г.М. Могильная, И.И. Куценко, А.Н. Симовоник // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6. — С. 1–11.

Mogilnaya, G.M., Kutsenko, I.I., Simovonik, A.N.

“Components of the transition zone of the uterine wall in adenomyosis.” *Modern problems of science and education* 6 (2016): 1–11.

12. Тапильская, Н.И.

Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия / Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков, Т.Б. Шанина // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. — 2015. — Т. 5, №1. — С. 62–68.

Tapil'skaya, N.I., Gaidukov, S.N., Shanina, T.B.

“Adenomyosis as an independent phenotype of dysfunction of endomyometrium.” *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology* 5.1 (2015): 62–68.

13. Татарчук, Т.Ф.

Органозберігаюче лікування симптомної лейоміоми матки у пацієнтки репродуктивного віку / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Н.А. Редько [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. — 2016. — №2 (28). — С. 94–99.

Tatarchuk, T.F., Kosei, N.V., Redko, N.A., et al.

“Organ-preserving treatment of symptomatic uterine leiomyoma in patients of reproductive age.” *Reproductive endocrinology* 2.28 (2016): 94–99.

14. Aleksandrovych, V., Basta, P., Gil, K.

“Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis.” *Adv Clin Exp Med* 28.6 (2019): 839–46.

15. Bazot, M., Daraï, E.

“Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis.” *Fertil Steril* 109.2 (2018): 389–97.

16. Di Spiezo Sardo, A., Calagna, G., Santangelo, F., et al.

“The role of hysteroscopy in the diagnosis and treatment of adenomyosis.” *Biomed Res Int* 2017 (2017): 2518396.

17. García-Solares, J., Donnez, J., Donnez, O., Dolmans, M.M.

“Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia?” *Fertil Steril* 109.3 (2018): 371–9.

18. Lacheta, J.

“Uterine adenomyosis: pathogenesis, diagnostics, symptomatology and treatment.” *Ceska Gynekol* 84.3 (2019): 240–6.

19. Manchanda, S., Vora, Z., Sharma, R., et al.

“Quantitative sonoelastographic assessment of the normal uterus using shear wave elastography: An initial experience.” *J Ultrasound Med* 38.12 (2019): 3183–9.

20. Munro, M.G.

“Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity.” *Fertil Steril* 111.4 (2019): 629–40.

21. Ota, Y., Ota, K., Takahashi, T., et al.

“New surgical technique of laparoscopic resection of adenomyosis under real-time intraoperative ultrasound elastography guidance: A case report.” *Heliyon* 4.6.8 (2020): e04628.

22. Stoelinga, B., Hehenkamp, W.J.K., Brolmann, H.A.M., Huirne, J.A.F.

“Real-time elastography for assessment of uterine disorders.” *Ultrasound Obstet Gynecol* 43.2 (2014): 218–26.

23. Struble, J., Reid, S., Bedaiwy, M.A.

“Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition.” *J Minim Invasive Gynecol* 23.2 (2016): 164–85.

24. Tan, J., Yong, P., Bedaiwy, M.A.

“A critical review of recent advances in the diagnosis, classification, and management of uterine adenomyosis.” *Curr Opin Obstet Gynecol* 31.4 (2019): 212–21.

25. Zhang, M., Wasnik, A.P., Masch, W.R., et al.

“Transvaginal ultrasound shear wave elastography for the evaluation of benign uterine pathologies: a prospective pilot study.” *Ultrasound Med* 38.1 (2019): 149–55.

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ПАЦІЄНТОК ІЗ АДЕНОМІОЗОМ ТА/АБО ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

Т.В. Меліхова, асистент кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського національного медичного університету, м. Харків

О.В. Грищенко, д. мед. н., професор, зав. кафедри перинатології, акушерства та гінекології ХМАПО, м. Харків

В.В. Лазуренко, д. мед. н., професор, зав. кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського НМУ, м. Харків

Р.А. Сафонов, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського НМУ, зав. гінекологічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня» ХОР, м. Харків

О.С. Алексеева, аспірант кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського НМУ, м. Харків

Мета дослідження — оптимізація діагностичних заходів у пацієнток із аденоміозом та/або гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ).

Матеріали та методи. Досліджено 128 пацієнток у віці від 27 до 53 років. Перша група — 38 (29,6%) пацієнток з діагнозом аденоміоз I–II ступеня, друга — 41 (32,1%) пацієнтка з поєднанням аденоміозу I–II ступеня з ГПЕ та/або лейоміомою матки, третя — 39 (30,5%) жінок тільки з ГПЕ, четверта (контрольна) — 10 (7,8%) жінок без патології ендометрія. Пацієнткам виконувалася гістероскопія з прицільною біопсією, виявлялися патоморфологічні особливості сполучнотканнинного компонента ендометрія і перехідної зони матки, вивчалися специфічні маркери прогресування аденоміозу, а саме судинний ендотеліальний фактор росту та показник проліферації Ki-67, а також визначалися параметри ультразвукової еластографії зсувної хвилі.

Результати. Рутинним гістологічним дослідженням аденоміоз був підтверджений тільки в 11 (30,6%) випадках із 36 передбачуваних, тоді як ГПЕ (поліпи, залозиста гіперплазія) і гіперпластична патологія ендодерміса (поліпи) — у 34 (97,1%) випадках з 35 передбачуваних. Експресія антигену Ki-67 була позитивна в ядрах епітеліальних клітин залоз вогнищ аденоміозу і меншою мірою клітин цитогенної стромы. Більше значення експресії відзначалося в епітелії залоз поверхнево розташованих гетеротопій при аденоміозі I–II ступеня в порівнянні з іншими досліджуваними групами. При виконанні еластографії зсувної хвилі виявлені достовірні відмінності за кольором фарбування міометрія між пацієнтками першої, третьої і контрольної груп. Незмінений міометрій у всіх пацієнток контрольної групи характеризувався фарбуванням у відтінках синього кольору, при цьому фарбування було однорідним у 9 (90%) обстежених.

Висновок. Для покращення діагностики аденоміозу рекомендується включити до лабораторно-інструментального обстеження ультразвукову еластографію зсувної хвилі, визначення експресії білка проліферації Ki-67 та інтенсифікацію процесу неоваскуляризації в біоптатах ендометрія, що дозволить оптимізувати діагностичні заходи в пацієнток із аденоміозом та/або ГПЕ.

Ключові слова: аденоміоз, ендометріоз, імуногістохімічне дослідження, Ki-67, еластографія зсувної хвилі.

OPTIMIZATION OF DIAGNOSTIC STUDIES IN PATIENTS WITH ADENOMIOSIS AND/OR HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIUM

T.V. Melikhova, assistant, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv

O.V. Gryshchenko, MD, professor, head of the Perinatology, Obstetrics and Gynecology Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv

V.V. Lazurenko, MD, professor, head of Obstetrics and Gynecology department No. 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv

R.A. Safonov, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Kharkiv National Medical University, head of the Gynecological Department, Kharkiv Regional Clinical Hospital, Kharkiv

O.S. Alekseeva, graduate student, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Kharkiv National Medical University, Kharkiv

Study objective: to optimize diagnostic measures in patients with adenomyosis and/or hyperplastic endometrial processes (HEP).

Material and methods. The study included 128 patients aged from 27 to 53 years. The first group included 38 (29.6%) patients with a grade I–II adenomyosis, the second group included 41 (32.1%) patients with a combination of grade I–II adenomyosis and HEP and/or uterine leiomyoma, the third group included 39 (30.5%) women with only HEP, the fourth (control) group included 10 (7.8%) women without endometrial pathology. Patients underwent hysteroscopy with targeted biopsy, elucidated the pathomorphological features of the connective tissue component of the endometrium and uterus transitional zone, studied specific markers of adenomyosis progression, namely vascular endothelial growth factor and Ki-67 proliferation index, and also determined the parameters of shear wave ultrasound elastography.

Results. Routine histological examination of adenomyosis was confirmed only in 11 (30.6%) cases out of 36 suspected, while HEP (polyps, glandular hyperplasia) and hyperplastic pathology of endocervix (polyps) — in 34 (97.1%) cases out of 35 suspected. Ki-67 antigen expression was positive in the nuclei of epithelial cells in the adenomyosis glands and in the cytogenic stroma cells. A greater value of expression was in the epithelium of glands in superficially located heterotopies — with grade I–II adenomyosis compared with other studied groups. Shear wave elastography showed significant differences in the myometrium color between the first, third and control groups. The unchanged myometrium in all patients of the control group was characterized by staining in shades of blue, while in 9 (90%) patients the color was uniform.

Conclusion. It is recommended to use a shear wave ultrasound elastography in laboratory and instrumental examination with determination of Ki-67 proliferation protein expression and intensification of the neovascularization process in endometrial biopsy specimens to improve the diagnosis of adenomyosis.

Keywords: adenomyosis, endometriosis, immunohistochemical study, Ki-67, shear wave elastography.

ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИЧЕСЬКИХ ІСЛЕДОВАНИЙ У ПАЦІЄНТОК С АДЕНОМІОЗОМ І/АБО ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

Т.В. Меліхова, асистент кафедри акушерства та гінекології №2 Харківського НМУ, г. Харків

О.В. Грищенко, д. мед. н., професор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии ХМАПО, г. Харьков

В.В. Лазуренко, д. мед. н., професор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 Харьковского НМУ, г. Харьков

Р.А. Сафонов, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Харьковского НМУ, зав. гинекологическим отделением КНП «Областная клиническая больница» ХОР, г. Харьков

Е.С. Алексеева, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 Харьковского НМУ, г. Харьков

Цель исследования — оптимизация диагностических мероприятий у пациенток с аденомиозом и/или гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЕ).

Материалы и методы. Исследовано 128 пациенток в возрасте от 27 до 53 лет. Первая группа — 38 (29,6%) пациенток с диагнозом аденомиоз I–II степени, вторая — 41 (32,1%) пациентка с сочетанием аденомиоза I–II степени и ГПЕ и/или лейомиомой матки, третья — 39 (30,5%) женщин только с ГПЕ, четвертая (контрольная) — 10 (7,8%) женщин без патологии эндометрия. Пациенткам выполнялась гистероскопия с прицельной биопсией, выяснялись патоморфологические особенности соединительнотканного компонента эндометрия и переходной зоны матки, изучались специфические маркеры прогрессирования аденомиоза, а именно сосудистый эндотелиальный фактор роста и показатель пролиферации Ki-67, а также определялись параметры ультразвуковой эластографии сдвиговой волны.

Результаты. Рутинным гистологическим исследованием аденомиоз был подтвержден только в 11 (30,6%) случаях из 36 предполагаемых, в то время как ГПЕ (полипы, железистая гиперплазия) и гиперпластическая патология эндодермиса (полипы) — в 34 (97,1%) случаях из 35 предполагаемых. Экспрессия антигена Ki-67 была положительной в ядрах эпителиальных клеток желез очагов аденомиоза и в меньшей степени в клетках цитогенной стромы. Більше значення експресії відзначалося в епітелії залоз поверхнево розташованих гетеротопій при аденоміозі I–II ступеня по сравнению з іншими досліджуваними групами. При виконанні еластографії сдвигової хвилі виявлені достовірні розбіжності по кольору окраски міометрія між пацієнтками першої, третьої і контрольної груп. Незмінений міометрій у всіх пацієнток контрольної групи характеризувався покраскою в відтінках синього кольору, при цьому окраска була однорідною у 9 (90%) обстежених.

Вывод. Для улучшения диагностики аденомиоза рекомендуется включить в лабораторно-инструментальное обследование ультразвуковую эластографию сдвиговой волны, определение экспрессии белка пролиферации Ki-67 и интенсификацию процесса неоваскуляризации в биоптатах эндометрия, что позволит оптимизировать диагностические мероприятия у пациенток с аденомиозом и/или ГПЕ.

Ключевые слова: аденомиоз, эндометриоз, иммуногистохимическое исследование, Ki-67, эластография сдвиговой волны.

