

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Скапчук Тарас Володимирович

УДК 618.145-007.415-07-08-039.76

Дисертація

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК
РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЕНДОМЕТРІОЗОМ**

22-Охорона здоров'я

222-Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Т.В. Скапчук

Науковий керівник: Каліновська Ірина Валентинівна, доктор медичних наук, професор.

Чернівці - 2026

АНОТАЦІЯ

Скапчук Т.В. Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступення доктора філософії за спеціальністю 22 – Охорона здоров'я, 222 – Медицина. – Буковинський державний медичний університет, МОЗ України, Чернівці, 2026.

Буковинський державний медичний університет, МОЗ України, Чернівці, 2026.

У дисертаційній науковій роботі викладено сучасне рішення актуальної проблеми – оптимізація комплексного лікування пацієнок з ендометріозом. Було проведено аналіз сучасних методів діагностики та лікування ендометріозу, проведено діагностично-лікувальні заходи, імуногістохімічні дослідження, розроблено нові методи діагностики та алгоритм лікування пацієнок, яким виставлено діагноз «ендометріозу».

Відповідно з публікаціями вітчизняних та закордонних авторів, ендометріоз поширене гінекологічне захворювання жінок репродуктивного віку. Поширеність ендометріозу складає понад 300 мільйонів жінок репродуктивного віку, а серед жінок, які звертаються за гінекологічного допомогою ендометріоз діагностується у 47% випадків. Ендометріоз характеризується досить різноманітною симптоматикою, що може включати синдром подразненого кишечника, нерегулярний тазовий біль, мігрень, біль у попереку, розлади сечового міхура, що значно впливають на загальний фізичний, психічний та соціальний стан. Ендометріоз може мати безсимптомний перебіг, а для первинної діагностики захворювання, згідно з даними літератури, в середньому потрібно 8 років. Незважаючи на значний інтерес, труднощі постановки первинного діагнозу пов'язані з відсутністю універсальних діагностичних критеріїв та досить різноманітною симптоматикою. Враховуючи наведені фактори, тема нашого дослідження є актуальною та потребує подальшого вивчення.

Метою даного наукового дослідження було розробити та впровадити методику патогенетично обґрунтованого комплексного лікування ендометріозу на підставі вивчення рівня прогестерону в крові залежно від наявності та кількості

прогестеронових рецепторів в ендометріюїдних гетеротопіях при ендометріозі, модифікувати та впровадити анкету оцінки хронічного тазового болю залежно від клінічних проявів ендометріозу та оцінити вплив комплексного лікування на симптоми та якість життя у пацієнтів із діагностованим ендометріозом.

Завдання дослідження:

1. Модифікувати анкету хронічного тазового болю з метою прогностичної оцінки передопераційної діагностики ендометріозу.
2. Дослідити рівень прогестерону в крові у жінок із ендометріозом з метою розробки патогенетично обґрунтованого комплексного лікування.
3. Дослідити наявність та кількість рецепторів прогестерону у ендометріюїдних гетеротопіях та їх роль у патогенезі ендометріозу.
4. Розробити та впровадити в практику схему диференційованого лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом на основі вивчення прогестеронової резистентності.

Об'єкт дослідження: клініко-патогенетичні особливості ендометріозу у жінок репродуктивного віку.

У дослідження включено 100 жінок репродуктивного віку, серед яких 50 пацієток основної групи з гістологічно верифікованим ендометріозом і 50 жінок групи порівняння, у яких морфологічних ознак ендометріозу не виявлено. Одним із основних критеріїв включення у дослідження була наявність безпліддя (як первинної, так і вторинної форми), розподіл за видами безпліддя виглядав наступним чином: у основній групі первинне безпліддя спостерігалось у 37 (74%) пацієток, вторинне – у 13 (26%), у групі порівняння первинне безпліддя відзначалось у 35 (70%) пацієток, вторинне – у 15 (30%).

Первинний відбір пацієток здійснювали за результатами модифікованої нами анкети для оцінки хронічного тазового болю, створеної для скринінгової оцінки компонентів ендометріозу (больовий синдром, якість життя, функціонування шлунково-кишкової та сечовидільної систем). Пацієток з найбільш типовими клінічними проявами скеровували на діагностично-лікувальну лапароскопію з використанням ультразвукового скальпеля. Такий підхід дозволяв одночасно

мінімізувати термічну травму тканин і забезпечував прецизійне видалення вогнищ ендометріозу з можливістю забору матеріалу для морфологічного аналізу.

Морфологічний опис локалізації та поширеності вогнищ здійснювали відповідно до класифікації Enzian, що дозволяло об'єктивно описати ступінь ураження органів малого тазу. У зразках ендометріюїдної тканини проводили імуногістохімічне дослідження рівня експресії прогестеронових рецепторів (PR-A та PR-B), за результатами якого визначали індивідуальний профіль для кожної пацієнтки. Ці дані були використані для формування підгруп і вибору подальшої медикаментозної терапії.

Основну групи (n=50) було розподілено на три підгрупи залежно від важкості клінічних проявів, співвідношення PR-A/PR-B, рівня прогестерону в сироватці крові та типу призначеного лікування:

- Підгрупа 1 (n=15) - пацієнтки з важкими клінічними проявами, низьким рівнем PR-експресії, та зсувом співвідношення PR-A/PR-B до 3:1, що поєднувалось зі зниженим рівнем прогестерону в крові. Пацієнткам цієї підгрупи призначали монотерапію препаратами дієногесту.

- Підгрупа 2 (n=18) - пацієнтки з помірними проявами захворювання, високим рівнем PR-експресії та співвідношенням PR-A/PR-B = 2:1, зі зниженим рівнем прогестерону крові. Пацієнткам другої підгрупи призначались комбіновані оральні контрацептиви з дроспіреноном.

- Підгрупа 3 (n=17) – пацієнтки з легким ступенем клінічних проявів, помірним рівнем PR-експресії та збалансованим співвідношенням PR-A/PR-B = 1:1, із незначним зниженням рівня прогестерону. Пацієнткам призначались комбіновані оральні контрацептиви із дезогестрелом.

Група порівняння (n=50) складалася з пацієнток із подібними клінічними симптомами (у тому числі з безпліддям), яким також проведено діагностичну лапароскопію з біопсією найбільш типових ділянок локалізацій ендометріюїдних проростань, однак гістологічних ознак ендометріозу не виявлено. Дані цієї групи використовували як клініко-параклінічний контроль, а пацієнток було спрямовано до лікарів-репродуктологів для подальшого лікування безпліддя.

Після завершення хірургічного етапу проводили медикаментозне лікування, розроблене на основі виявлених імуногістохімічних показників, що передбачало чіткий вибір гормонального препарату залежно від рецепторного профілю. Контроль результатів лікування здійснювали через 6 місяців, використовуючи повторне анкетування, клінічну оцінку больового синдрому, дисменореї, диспареунії, показників загальної якості життя, а також лабораторні та ультразвукові показники.

У першій підгрупі (n=15) пацієнтів, які отримували монотерапію препаратами дієногесту, спостерігалось достовірне зменшення проявів больового синдрому – прояви предменструального болю зменшився з 73% до 93% ($p<0,05$), диспареунія – з 7% до 27% ($p=0,037$), тазовий біль – з 33% до 87% ($p=0,009$). Значно покращилась функція кишечника (зниження закріпів із 60% до 100%, $p=0,017$) та сечового міхура ($p=0,005$). Частка жінок, які потребували знеболювальних препаратів, знизилась з 33% до 0% ($p=0,042$). Рівень проведеної самооцінки здоров'я зріс із 81% до 91%.

У другій підгрупі (n=18) пацієнтів, які отримували комбіновані оральні контрацептиви з дроспіреноном, відмічено достовірне покращення показників: зменшення предменструального болю ($p=0,018$), диспареунії ($p<0,05$), болю в поперековій ділянці під час менструації ($p=0,041$). Поліпшилась функція кишечника та сечового міхура ($p=0,028$ та $p=0,041$). Рівень самооцінки здоров'я підвищився з 70% до 90% ($p<0,05$).

У третій підгрупі (n=17) пацієнтів, які отримували комбіновані оральні контрацептиви з дезогестрелом, також відзначено зменшення основних симптомів ендометріозу, проте менш виражене. Відсутність предменструального болю зросла з 35% до 76%, тазового болю – з 29% до 65% ($p=0,023$), диспареунії – з 18% до 47% ($p=0,039$). Поліпшення функціональної активності (виконання щоденних справ) досягло 100%, тоді як вираженість больового дискомфорту зменшилась із 47% до 6% ($p<0,01$).

Усі три підгрупи основної групи дослідження показали достовірне ($p<0,05$) покращення клінічного стану, зниження частоти рецидивів болю та нормалізацію менструальної функції. Найбільш виражений ефект спостерігався у першій підгрупі, яка отримувала монотерапію препаратами дієногесту, де разом зі зменшенням

більшого синдрому відзначено нормалізації прогестеронового профілю: середній рівень прогестерону у сироватці крові підвищився з $0,115 \pm 0,048$ нг/мл ($p < 0,01$), що відповідало фізіологічній нормі фолікулярної фази та свідчило про відновлення гормональної реактивності ендометрію та зменшення проявів прогестеронової резистентності.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було вивчено рівень прогестерону в крові в залежності від наявності та кількості прогестеронових рецепторів в ендометріюїдних гетеротопіях. Вперше обґрунтовано доцільність використання співвідношення PR-A/PR-B як індикатора чутливості до гормональної терапії при ендометріозі. Визначено залежність клінічної ефективності лікування від рецепторного статусу, що дозволило розробити алгоритм індивідуальної медикаментозної терапії, заснованої на морфологічних та імуногістохімічних характеристиках. Отримано нові дані про взаємозв'язок між експресією PR-рецепторів та динамікою більшого синдрому, функціонального стану органів малого тазу і показників самооцінки здоров'я у жінок репродуктивного віку.

Модифіковано та впроваджено анкету оцінки тазового болю як інструмент подвійного призначення – для первинної діагностики та для контролю ефективності лікування в динаміці, що забезпечило об'єктивну оцінку клінічних результатів. Отримано нові дані між рецепторним профілем, клінічною симптоматикою, функціональним станом та психоемоційним компонентом здоров'я пацієнток.

Підтверджено важливу роль ультразвукового скальпеля у хірургічному лікуванні ендометріозу, що забезпечує мінімальну травматизацію тканин і сприяє репродуктивному відновленню.

Окремо підкреслено значення класифікації Enzian як ефективного інструмента опису анатомічного поширення ендометріюїдних вогнищ, що забезпечує об'єктивну кореляцію між хірургічними, морфологічними та клінічними даними.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений алгоритм вибору гормональної терапії з урахуванням рецепторного статусу PR-A/PR-B дозволяє індивідуально підібрати лікування жінкам із ендометріозом, підвищити ефективність терапії, зменшити частоту рецидивів і прискорити відновлення фертильності.

Використання ультразвукового скальпеля у лапароскопічній хірургії ендометріозу сприяє зменшенню спайкових процесів і зменшує тривалість післяопераційного періоду. Класифікація Enzian рекомендована до застосування у повсякденній практиці для опису вогнищ ендометріозу та вибору тактики лікування. Анкета оцінки тазового болю, запропонована в цьому дослідженні, може використовуватись як ефективний скринінговий інструмент та засіб моніторингу ефективності лікування у гінекологічних стаціонарах і репродуктивних центрах.

Ключові слова: Ендометріоз, ендометрій, гормони, рецептори, жінки репродуктивного віку, діагностика, лікування, репродуктивне здоров'я, хронічний тазовий біль, ознаки та симптоми, прогестерон, безпліддя, кровотеча, резистентність до прогестерону, якість життя.

ANNOTATION

Skapchuk T.V. Optimization of complex treatment of women of reproductive age with endometriosis – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 22 – Health Care, 222 – Medicine. – Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2026.

The dissertation scientific work presents a modern solution to the current problem – optimization of complex treatment of patients with endometriosis. An analysis of modern methods of diagnosis and treatment of endometriosis was conducted, diagnostic and therapeutic measures, immunohistochemical studies were carried out, new diagnostic methods and an algorithm for treating patients diagnosed with endometriosis were developed.

According to publications by domestic and foreign authors, endometriosis is a common gynecological disease of women of reproductive age. The prevalence of endometriosis is more than 300 million women of reproductive age, and among women seeking gynecological care, endometriosis is diagnosed in 47% of cases. Endometriosis is characterized by a rather diverse symptomatology, which may include irritable bowel syndrome, irregular pelvic pain, migraine, low back pain, bladder disorders, which significantly affect the general physical, mental and social condition. Endometriosis can have an asymptomatic course, and according to the literature, it takes an average of 8 years for the initial diagnosis of the disease. Despite significant interest, the difficulties of making an initial diagnosis are associated with the lack of universal diagnostic criteria and a rather diverse symptomatology. Taking into account the above factors, the topic of our study is relevant and requires further study.

The aim of this scientific study was to develop and implement a methodology for pathogenetically based comprehensive treatment of endometriosis based on the study of progesterone levels in the blood depending on the presence and number of progesterone receptors in endometrioid heterotopias in endometriosis, to develop a questionnaire for

assessing chronic pelvic pain depending on the clinical manifestations of endometriosis and to assess the impact of comprehensive treatment on symptoms and quality of life in patients with diagnosed endometriosis.

Research objectives:

1. To modify the chronic pelvic pain questionnaire for the purpose of prognostic assessment of preoperative diagnosis of endometriosis.
2. To investigate the level of progesterone in the blood of women with endometriosis in order to develop a pathogenetically justified complex treatment.
3. To investigate the presence and number of progesterone receptors in endometrioid heterotopias and their role in the pathogenesis of endometriosis.
4. To develop and implement a scheme of differentiated treatment of women of reproductive age with endometriosis based on the study of progesterone resistance.

The object of the study: clinical and pathogenetic features of endometriosis in women of reproductive age.

The study included 100 women of reproductive age, including 50 patients in the main group with histologically verified endometriosis and 50 women in the comparison group, in whom morphological signs of endometriosis were not detected. One of the main inclusion criteria in the study was the presence of infertility, which was observed in 44 women (88%) in the main group and 40 women (80%) in the comparison group. The remaining patients noted the presence of chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and deterioration in the quality of life without fertility disorders.

The initial selection of patients was carried out according to the results of the questionnaire developed by us for the assessment of chronic pelvic pain, created for the screening assessment of the components of endometriosis (pain syndrome, quality of life, functioning of the gastrointestinal and urinary systems). Patients with the most typical clinical manifestations were referred for diagnostic and therapeutic laparoscopy using an ultrasonic scalpel. This approach allowed to simultaneously minimize thermal trauma to the tissues and ensure precise removal of endometriosis foci with the possibility of taking material for morphological analysis.

Morphological description of the localization and prevalence of foci was carried out according to the Enzian classification, which allowed to objectively describe the degree of damage to the pelvic organs. Immunohistochemical study of the level of expression of progesterone receptors (PR-A and PR-B) was performed in endometrioid tissue samples, the results of which determined an individual profile for each patient. These data were used to form subgroups and select further drug therapy.

The main group (n = 50) was divided into three subgroups depending on the severity of clinical manifestations, PR-A / PR-B ratio, serum progesterone level and type of prescribed treatment:

- Subgroup 1 (n = 15) - patients with severe clinical manifestations, low PR expression, and a shift in the PR-A / PR-B ratio to 3: 1, which was combined with a reduced level of progesterone in the blood. Patients in this subgroup were prescribed monotherapy with dienogest preparations.

- Subgroup 2 (n=18) - patients with moderate manifestations of the disease, high levels of PR-expression and the ratio PR-A/PR-B = 2:1, with reduced blood progesterone levels. Patients in the second subgroup were prescribed combined oral contraceptives with drospirenone.

- Subgroup 3 (n=17) - patients with mild clinical manifestations, moderate levels of PR-expression and a balanced ratio PR-A/PR-B = 1:1, with a slight decrease in progesterone levels. Patients were prescribed combined oral contraceptives with desogestrel.

The comparison group (n=50) consisted of patients with similar clinical symptoms (including infertility), who also underwent diagnostic laparoscopy with biopsy of the most typical areas, but no histological signs of endometriosis were detected. The data of this group were used as clinical and paraclinical control, and the patients were referred to reproductive medicine doctors for further treatment of infertility.

After the surgical stage, an algorithmic drug treatment was performed, developed on the basis of the identified immunohistochemical indicators, which provided for a clear choice of hormonal drug depending on the receptor profile. The treatment results were monitored after 6 months, using repeated questionnaires, clinical assessment of pain

syndrome, dysmenorrhea, dyspareunia, indicators of overall quality of life, as well as laboratory and ultrasound indicators.

In the first subgroup (n=15) of patients receiving dienogest monotherapy, a significant reduction in pain symptoms was observed - premenstrual pain decreased from 73% to 93% ($p<0.05$), dyspareunia from 7% to 27% ($p=0.037$), pelvic pain from 33% to 87% ($p=0.009$). Bowel function (reduction of constipation from 60% to 100%, $p=0.017$) and bladder function ($p=0.005$) significantly improved. The proportion of women who needed painkillers decreased from 33% to 0% ($p=0.042$). The level of self-rated health increased from 81% to 91%.

In the second subgroup (n=18) of patients receiving combined oral contraceptives with drospirenone, a significant improvement in the following indicators was noted: a decrease in premenstrual pain ($p=0.018$), dyspareunia ($p<0.05$), and pain in the lumbar region during menstruation ($p=0.041$). Bowel and bladder function improved ($p=0.028$ and $p=0.041$). The level of self-esteem of health increased from 70% to 90% ($p<0.05$). In the third subgroup (n=17) of patients receiving combined oral contraceptives with desogestrel, a decrease in the main symptoms of endometriosis was also noted, but less pronounced. The absence of premenstrual pain increased from 35% to 76%, pelvic pain from 29% to 65% ($p=0.023$), dyspareunia from 18% to 47% ($p=0.039$). Improvement of functional activity (performance of daily activities) reached 100%, while the severity of pain discomfort decreased from 47% to 6% ($p<0.01$).

All three subgroups of the main study group showed a significant ($p<0.05$) improvement in clinical condition, a decrease in the frequency of pain relapses and normalization of menstrual function. The most pronounced effect was observed in the first subgroup, which received monotherapy with dienogest drugs, where, along with a decrease in pain syndrome, normalization of the progesterone profile was noted: The average level of progesterone in the blood serum increased from 0.115 ± 0.048 ng/ml ($p<0.01$), which corresponded to the physiological norm of the follicular phase and indicated the restoration of hormonal reactivity of the endometrium and a decrease in the manifestations of progesterone resistance.

Scientific novelty of the results obtained. For the first time, the feasibility of using the PR-A/PR-B ratio as an indicator of sensitivity to hormonal therapy in endometriosis was substantiated. The dependence of the clinical effectiveness of treatment on the receptor status was determined, which allowed developing an algorithm for individualized drug therapy based on morphological and immunohistochemical characteristics. New data were obtained on the relationship between the expression of PR receptors and the dynamics of pain syndrome, the functional state of the pelvic organs, and self-esteem indicators in women of reproductive age.

For the first time, a pelvic pain assessment questionnaire was introduced as a dual-purpose tool - for primary diagnosis and for monitoring the effectiveness of treatment in dynamics, which ensured the objectification of the assessment of clinical results. New data were obtained between the receptor profile, clinical symptoms, functional state, and the psychoemotional component of the patients' health.

The important role of the ultrasonic scalpel in the surgical treatment of endometriosis is confirmed, which provides minimal tissue trauma and promotes reproductive recovery.

The importance of the Enzian classification as an effective tool for describing the anatomical distribution of endometrioid foci, which provides an objective correlation between surgical, morphological and clinical data, is especially emphasized.

Practical significance of the results obtained. The developed algorithm for choosing hormonal therapy taking into account the PR-A/PR-B receptor status allows individualizing the treatment of women with endometriosis, increasing the effectiveness of therapy, reducing the frequency of relapses and accelerating the restoration of fertility. The use of an ultrasonic scalpel in laparoscopic surgery for endometriosis helps to reduce adhesions and shortens the duration of the postoperative period. The Enzian classification is recommended for use in everyday practice to standardize the description of endometriosis foci and the choice of treatment tactics. The pelvic pain assessment questionnaire proposed in this study can be used as an effective screening tool and a means of monitoring the effectiveness of treatment in gynecological hospitals and reproductive centers.

Keywords: Endometriosis, endometrium, hormones, receptors, women of reproductive age, diagnosis, treatment, reproductive health, chronic pelvic pain, signs and symptoms, progesterone, infertility, bleeding, progesterone resistance, quality of life.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Каліновська ІВ, Скапчук ТВ. Сучасні погляди на роль прогестерону у патогенезі генітального ендометріозу. Art of Medicine. 2023;2:169-73. doi: [10.21802/artm.2023.3.27.169](https://doi.org/10.21802/artm.2023.3.27.169) (**Фахове видання категорії Б**) (*Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

2. Скапчук ТВ, Каліновська ІВ. Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу. Патологія. 2024;21(1):57-60. doi: [10.14739/2310-1237.2024.1.297162](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.297162) (**Українське видання, яке індексується БД Web of Science та БД Scopus, Q4**) (*Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

3. Скапчук ТВ, Каліновська ІВ. Зміна рівня гормональної активності ендометрія залежно від гормонального фону хворих на ендометріоз. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;24(1):21-4. doi: [10.24061/1727-0847.24.1.2025.03](https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.03) (**Фахове видання категорії Б**) (*Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

4. Скапчук ТВ. Клінічна значимість анкети для оцінки тазового болю у хворих ендометріозом. Art of Medicine. 2025;3:84-9. doi: [10.21802/artm.2025.3.35.84](https://doi.org/10.21802/artm.2025.3.35.84) (**Фахове видання категорії Б**) (*Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Скапчук ТВ. Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з генітальним ендометріозом. В: Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф.

з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 240. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

6. **Скапчук ТВ.** Генітальний ендометріоз: цінність клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці ендометріозу. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2024 Лис 06-07; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 32. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

7. **Скапчук ТВ.** Лапароскопічна резекція ендометріозу із застосуванням ультразвукового скальпеля. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених. 2025 Лис 05-06; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 61. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Salmanov AG, Artyomenko VV, Dyndar OA, Dymarska OZ, Strakhovetska YV, Leshchova OD, **et al.** Complications in gynecological surgeries in Ukraine: results a multicenter study. Pol Merkur Lekarski. 2024;52(5):505-11. doi: [10.36740/merkur202405115](https://doi.org/10.36740/merkur202405115) **(Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4)** *(Дисертант надав статистичні дані та долучався до підготовки публікації)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
Розділ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ (огляд літератури).....	25
1.1 Патогенетичні аспекти розвитку ендометріозу.....	25
1.2 Роль прогестерону в патогенезі ендометріозу.....	27
1.3 Визначення ролі ко-регуляторів рецепторів у регуляції рівня прогестерону у хворих на ендометріоз.....	29
1.4 Морфологічні та патогістохімічні зміни в тканинах при розвитку ендометріозу.....	34
1.5 Сучасні методи діагностики та лікування ендометріозу.....	37
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
2.1 Матеріали дослідження.....	43
2.2 Методи дослідження.....	49
Розділ 3. ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ, ЧАСТОТА, ХАРАКТЕР КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ НА ЕНДОМЕТРІОЗ.....	61
Розділ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ЛАПАРОСКОПІЇ.....	78
4.1 Лапароскопічна резекція ендометріозу із застосуванням ультразвукового скальпеля.....	78
4.2 Характеристика, локалізація та форма ендометріозу.....	81
Розділ 5. РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИЙ ФЕНОТИП ЕНДОМЕТРІОЗУ.....	87
5.1 Показники прогестерону в крові при ендометріозі:.....	87
5.2 Молекулярно-гістологічні особливості вогнищ ендометріозу: результати імуногістохімічного аналізу.....	89
Розділ 6. ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ЕНДОМЕТРІОЗУ НА ОСНОВІ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГЕСТЕРОНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ.....	98

6.1 Алгоритм вибору диференційованої терапії залежно від визначення прогестеронової резистентності вогнищ ендометріозу.....	98
6.2 Аналіз результатів гормональної терапії лікування ендометріозу на підставі анкети оцінки хронічного тазового болю та клінічного спостереження пацієнток першої групи.....	104
6.3 Аналіз результатів гормональної терапії лікування ендометріозу на підставі анкети оцінки хронічного тазового болю та клінічного спостереження пацієнток другої та третьої груп.....	111
6.4 Динаміка прогестеронового профілю у пацієнток із ендометріозом після лікування.....	122
Розділ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	125
ВИСНОВКИ.....	153
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ.....	155
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	157
ДОДАТКИ.....	192

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- PGR – progesterone receptor (рецептори прогестерону)
- PGR-A – progesterone receptor isoform A (ізоформа рецептора прогестерону)
- PGR-B – progesterone receptor isoform B (ізоформа рецептора прогестерону)
- мікроРНК – мікрорибонуклеїнова кислота
- SRC – steroid receptor coactivator (стероїдний рецептор коактиватор)
- NCOA – nuclear receptor coactivator (ядерний ко-активатор)
- HDAC3 – Histone Deacetylase 3 (гістондеацетилаза класу I)
- mPR – membrane Progesterone Receptor (мембранний прогестероновий рецептор)
- PGRMC – Progesterone Receptor Membrane Component (мембранний компонент прогестеронового рецептора)
- PAQR – Progestin and AdipoQ Receptor (рецептор прогестерону та адипонектину)
- PER – peritoneal endometriosis (перитонеальний ендометріоз)
- OMA – ovarian endometrioma (ендометріоми яєчників)
- DIE – deep infiltrating endometriosis (глибокий інфільтративний ендометріоз)
- EIN – внутрішньоепітеліальна неоплазія ендометрію
- ICG – флуоресцентна візуалізація індоціаніном зеленим
- MPT – магнітно-резонансна томографія
- ГнРГ – гонадотропін-релізінг-гормон
- КОК – комбіновані оральні контрацептиви
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ІФА – імуноферментний аналіз

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У структурі гінекологічних захворювань ендометріоз займає лідируючу позицію, поширеність якого складає понад 300 мільйонів жінок репродуктивного віку [3]. Незалежно від клінічних симптомів, форми ендометріозу, стадії захворювання, діагностичного методу, оцінка поширеності ендометріозу показала наявність захворювання близько у 18% жінок [9]. Перитонеальний ендометріоз найбільш поширена форма захворювання, частота його діагностики складає від 15% до 50% всіх пацієнтів з діагностованим ендометріозом, проявляється у вигляді внутрішньочеревиних та субочеревиних ендометріюїдних вогнищ [32]. Незважаючи на значний інтерес серед дослідників, існують труднощі постановки діагнозу, пов'язані з відсутністю універсальних діагностичних критеріїв та досить різноманітну симптоматику захворювання. Також варто зазначити, що в деяких випадках ендометріоз може мати безсимптомний перебіг, що подовжує час первинної діагностики та значно погіршує ефективність лікування [43].

Резистентність до прогестерону при ендометріозі проявляється як невдала активація прогестеронових рецепторів (PGR) або невдала транскрипція цільового гена прогестерону в присутності біодоступного прогестерону [61]. Основними тканинами-мішенями для дії прогестерону є стромальні та епітеліальні клітини ендометрію, клітини гладких м'язів в міометрії, а також залозисті епітеліальні клітини. Ефект дії прогестерону в цих клітинах здійснюється через взаємодію із специфічними рецепторами прогестерону [49]. Втрата чутливості до прогестерону має досить важкі наслідки, так як сигналізація прогестерону важлива для протидії проліферації, викликаній естрогеном та сприяє децидуалізації, що свідчить, що наявність резистентності до прогестерону може сприяти росту ендометріюїдних уражень. Згідно останніх даних, резистентність до прогестерону встановлена як в ендометріюїдних ураженнях так і в еутопічному ендометрії жінок хворих на ендометріоз [63].

Для розуміння дисрегуляції сигналів прогестерону при ендометріозі варто цілеспрямовано розуміти роль ко-регуляторів ядерних рецепторів прогестерону у сигналізації стероїдних гормонів, роль негеномних ефектів на шляхи клітинної

сигналізації незалежно від транскрипції, цільові гени, цільові молекули та функції прогестерону.

Набір комплексів ко-регуляторів спрямовують свою активність на специфічні геномні локуси, що в свою чергу призводить до специфічних змін у регуляції генів. Так, кожен комплекс ко-регуляторів може бути набраний до багатьох факторів транскрипції, аналогічно кожен фактор транскрипції часто може залучати різні комплекси ко-регуляторів. Ко-активатори стероїдних рецепторів це ряд регуляторних білків, які мають важливе значення для регуляції прогестерону та естрогену у жіночій репродуктивній системі [75].

Варто пам'ятати про те, що прогестерон має швидкі, негеномні шляхи клітинної сигналізації незалежно від процесів транскрипції [103]. Негеномна дія прогестерону відбувається на рівні клітинної мембрани, що пояснюється здатністю тканин, які не експресують PGR демонструвати прогестеронову чутливість [104]. Існують два типи білків, які не пов'язані з прогестероном, але містять набір мембранних PGR та опосередковано мають ефект прогестерону: мембранні рецептори прогестерону (mPR) і мембранний компонент рецептора прогестерону (PGRMC) [107]. Мембранний компонент рецептора прогестерону забезпечує шляхи дії, які потенційно здійснюють негеномні ефекти прогестерону, а зниження їхніх рівнів пов'язане з нечутливістю тканин до прогестерону при діагностованому ендометріозі.

Гістологічна характеристика ендометріозу характеризується наявністю стромальних та епітеліальних залозистих клітин, а також наявністю фіброзних включень [151]. Останні дослідження пропонують виділяти фіброз при гістопатологічному визначенні ендометріозу. Припускають, що фіброз та міофібробласти, є основними клітинами які продукують позаклітинну матрицю, та відіграють роль у вираженості симптомів при ендометріозі [154]. При складнощах у діагностиці ендометріозу можливе використання імуногістохімічного методу: як правило, ендометріюїдні стромальні клітини маркуються антитілами до антигену CD10 (також відомий як загальний антиген гострого лімфобластного лейкозу (CALLA)) [165].

Сьогодні, не існує жодної патогістології класифікації ендометріозу, яка була б впроваджена або набула широкого застосування, що є проблемою для діагностики та лікування даного захворювання. Недостатньо зрозумілий патогенез захворювання впливає на ефективність діагностики та можливість впровадити єдину систему класифікації. Ідеальна система класифікації повинна враховувати різні аспекти захворювання, надавати інформацію про тип та важкість ендометріозу, бути співставною із симптомами та безпліддям, а також надавати інформацію щодо прогнозу захворювання [173].

Гормональна терапія, займає вагому роль у лікуванні ендометріозу. Цей метод лікування спрямований на полегшення симптомів та попередження прогресування ендометріюїдних вогнищ. До часто вживаних препаратів можна віднести: агоністи та антагоністи гонадотропін рилізінг гормону (ГнРГ), прогестини та інгібітори ароматази [208, 209]. Варто зазначити, що не існує конкретних доказів, що конкретний гормональний контрацептив може бути кращим від іншого в лікуванні ендометріозу. Вибір лікування повинен бути індивідуальним, базуватися на основі конкретних потреб та переваг для пацієнта.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є частиною науково-дослідницької роботи кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській та гінекологічній патології» (№ державної реєстрації 012U110020, термін 01.2021 – 12.2025). Здобувач є співвиконавцем зазначеної теми).

Мета дослідження: розробити та впровадити методику патогенетично обґрунтованого комплексного лікування на підставі вивчення рівня прогестерону в крові залежно від наявності та кількості прогестеронових рецепторів в ендометріюїдних гетеротопіях при ендометріозі, модифікувати анкету оцінки хронічного тазового болю залежно від клінічних проявів ендометріозу та оцінити вплив комплексного лікування на симптоми та якість життя у пацієнтів із діагностованим ендометріозом.

Завдання дослідження:

1. Модифікувати анкету хронічного тазового болю з метою прогностичної оцінки передопераційної діагностики ендометріозу.
2. Дослідити рівень прогестерону в крові у жінок із ендометріозом з метою розробки патогенетично обґрунтованого комплексного лікування.
3. Дослідити наявність та кількість рецепторів прогестерону у ендометріюїдних гетеротопіях та їх роль у патогенезі ендометріозу.
4. Розробити та впровадити в практику схему диференційованого лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом на основі вивчення прогестеронової резистентності.

Об'єкт дослідження: клініко-патогенетичні особливості ендометріозу у жінок репродуктивного віку.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні, гормональні, ендоскопічні та імуногістохімічні особливості ендометріозу.

Методи дослідження: клінічно-анамнестичні – з метою діагностики гінекологічної патології, детальної оцінки анамнезу захворювання; інструментальні - ультразвукова діагностика органів малого тазу для діагностики патології жіночих статевих органів; імуноферментні – для визначення прогестерону сироватки крові; ендоскопічні – оперативне лікування лапароскопічним доступом; гістологічні, гістоморфометричні та імуногістохімічні – для дослідження прогестеронових рецепторів у зразках тканин з гістологічним підтвердженням ендометріозом; статистичні – для аналізу результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі автором вперше визначено такі дані:

1. Вперше було вивчено рівень прогестерону в крові в залежності від наявності та кількості прогестеронових рецепторів в ендометріюїдних гетеротопіях.
2. Вперше обґрунтовано доцільність використання співвідношення PR-A/PR-B як індикатора чутливості до гормональної терапії при ендометріозі. Визначено залежність клінічної ефективності лікування від рецепторного статусу, що дозволило розробити алгоритм індивідуальної медикаментозної терапії, заснованої на морфологічних та імуногістохімічних характеристиках.

3. Отримано нові дані про взаємозв'язок між експресією PR-рецепторів та динамікою больового синдрому, функціонального стану органів малого тазу і показників самооцінки здоров'я у жінок репродуктивного віку.
4. Модифіковано та впроваджено анкету оцінки тазового болю як інструмент подвійного призначення – для первинної діагностики та для контролю ефективності лікування в динаміці, що забезпечило об'єктивну оцінку клінічних результатів. Отримано нові дані між рецепторним профілем, клінічною симптоматикою, функціональним станом та психоемоційним компонентом здоров'я пацієнток.
5. Впроваджено в практику диференційоване лікування хворих з ендометріозом.
6. Проведена клінічна оцінка запропонованої схеми лікування хворих з ендометріозом.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дослідження дозволили впровадити поетапний алгоритм діагностичних та лікувальних заходів у пацієнтів з ендометріозом, що здатний покращити ефективність лікування ендометріозу з позитивним ефектом на якість життя пацієнтів.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя», КНП «Чернівецька міська клінічна лікарня» ЧМР, м. Чернівці, ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», КНП «Глибоцька багатопрофільна лікарня», с. Глибока, що підтверджено відповідними актами впровадження. Також результати дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно розроблено концепцію і план дослідження, проведено аналіз літератури в українських та зарубіжних наукових джерелах, клініко-лабораторних показників, результатів ультразвукового дослідження органів малого тазу. Автор самостійно провів відбір та включення пацієнтів у дослідження, забезпечив збір клінічного матеріалу під час лапароскопічних операцій. Відповідав за збір, обробку та аналіз первинних даних, застосовуючи сучасні методи

статистичної обробки. Автор самостійно підготував текст рукопису, виконав його оформлення згідно вимог, а також провів інтерпретацію отриманих результатів та сформулював висновки. Автор самостійно та за співавторством підготував наукові публікації, презентації виступів, а також забезпечив впровадження результатів у практичну медицину. Науковий керівник надавав методичні рекомендації щодо вибору методик дослідження та інтерпретації результатів, здійснював загальний контроль якості виконання роботи і здійснював рецензування.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено та обговорено на:

1. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Безпечна хірургія та пологи: Інновації та контраверсії; 2022 лист. 24-25; Тернопіль.

2. 104-та підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 лют. 6, 8, 13; Чернівці.

3. Дводенна фахова онлайн-школа «Збереження здоров'я жінки: мультидисциплінарний погляд»; 2023 трав. 5-6; Вінниця.

4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2024 лист. 6-7; Чернівці.

5. Мультидисциплінарна фахова школа «Збереження здоров'я жінки»; 2025 трав. 2-3; Вінниця.

6. Пленум громадської організації «Асоціація акушер-гінекологів України» та Науково-практична конференція з міжнародною участю. «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: Сьогодення та перспективи»; 2-3 жовтня 2025, Ужгород, Україна.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких чотири статті у фахових журналах України, серед яких один журнал індексується в базі WoS, додатково одна стаття – в закордонному виданні, що індексується в базі даних Scopus (Q4 за класифікацією SCImago Journal & Country Rank), 3 тези доповідей у матеріалах наукових форумів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 206 сторінках, яка містить анотацію, вступ, огляд літератури, шість розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки, 33 таблиці та проілюстрована 35 рисунками. Список використаних джерел складається з 273 наукових робіт, з яких 108 – кирилицею, а 165 - латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕ ТА ЛІКУВАННЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ

1.1. Патогенетичні аспекти розвитку ендометріозу

Ендометріоз – поширене хронічне захворювання жінок репродуктивного віку, характеризується наявністю ендометріоподібного епітелію та/або стромы за межами ендометрію, як правило, з пов'язаним запальним компонентом [1,2]. Поширеність ендометріозу складає понад 300 мільйонів жінок репродуктивного віку, а у структурі гінекологічних захворювань ендометріоз займає лідируючу позицію. Серед жінок, які звертаються за гінекологічною допомогою, ендометріоз діагностується у 47% пацієнток [3,4].

У 50% пацієнток з проблемами фертильності діагностуються вогнища ендометріюїдних гетеротопій. Ендометріоз здійснює суттєвий вплив на фертильність, маючи здатність викликати спайки, фіброз маткових труб, запалення тазових тканин [5].

Поширеність ендометріозу коливається від 2% до 11 % серед безсимптомних жінок і від 5% до 21% жінок, які висловлюють скарги на хронічний тазовий біль. Серед підлітків, які висловлюють скарги на хронічний тазовий біль поширеність ендометріозу складає близько 49 % [6,7]. Об'єднана оцінка поширеності ендометріозу незалежно від клінічних симптомів, стадії захворювання, форми ендометріозу, діагностичного методу, континенту показала, що поширеність ендометріозу становить близько 18 % [8,9].

Ендометріоз розглядається як системний стан, а його вплив пов'язаний не лише з місцем локалізації, стадією та формою ендометріозу, а виходячи з того, що в основі патогенезу ендометріозу лежить запальний стан та гормальні зміни, це призводить до багатьох різнонаправлених ефектів захворювання з високою поширеністю інших станів, включаючи проблеми психічного здоров'я [10, 11,12].

Сьогодні, ендометріоз характеризується імплантацією ендометріюїдної тканини за межами порожнини матки, що в свою чергу викликає широкий спектр

симптомів [13,14,15]. Імпантовані стромальні клітини та залози представляються собою лише незначний компонент ендометріюїдних гетеротопій, досить часто вони відсутні в інших формах хвороби [16,17].

Дослідження перитонеального ендометріозу з локалізацією ендометріюїдних гетеротопій безпосередньо на очеревині показують, що компонент залозистого епітелію ендометрію часто можна спостерігати глибоко у фіброзно-м'язовій тканині без навколишньої строми [18,19,20]. На відміну від перитонеальних уражень ендометріозом, у 40% ендометріюм яєчників епітелій ендометрію не ідентифікується, а внутрішня поверхня ендометріюїдних кіст покрита лише фіброзною тканиною [21,22]. Глибокі інфільтративні ендометріюїдні вогнища гістологічно складаються з невеликої кількості строми та залозистого епітелію ендометрію, розсіяного у великій кількості фіброзно-м'язової тканини. Незважаючи на фіброзний компонент ендометріюїдних вогнищ, припускається, що стромальні клітини можуть диференціюватись у міофіброласти і виробляти колаген типу I. Підвищення вироблення колагену типу I міофіброластами сприяє підвищенню формування фіброзного компоненту ендометріюїдних вогнищ [23,24,25,26].

Уваги заслуговує тазовий злуковий процес, який може сприяти виникненню деяких класичних симптомів ендометріюзу, таких як глибока диспареунія, хронічний тазовий біль і відіграють вагому роль у формуванні ендометріюм та глибокого інфільтративного ендометріюзу. Важливо, що тазові злуки не містять компонентів ендометрію, але незважаючи на це, є важливою патологічною характеристикою ендометріюзу [27,28].

Виділяють декілька типів ендометріюзу: ендометріюз яєчників – проявляється у вигляді поверхневих уражень та у вигляді сформованих пухлин яєчників (ендометріюми), парієтальний ендометріюз може протікати в різних формах: білі, червоні, чорно-блакитні та чорні вогнища, глибокий інфільтративний ендометріюз та ендометріюз інших локалізацій [29].

Перитонеальний ендометріюз є однією з найбільш поширених форм захворювання, частота його діагностики складає від 15% до 50% всіх пацієнтів з

діагностованим ендометріозом. Він діагностується у вигляді внутрішньочеревинних та субочеревинних ендометріодних вогнищ [30,31,32].

Глибокий інфільтративний ендометріоз характеризується здатністю ендометріодних вогнищ проникати глибоко в позаочеревинний простір, вражаючи різні органи малого тазу, такі як сечовий міхур, сечоводи, крижово-маткові зв'язки, ректовагінальний простір [33,34,35].

Серед основних клінічних симптомів ендометріозу можна виділити дисменорею, диспареунію, хронічний тазовий біль, рясні менструальні виділення, безпліддя. Інші стани пов'язані з ендометріозом можуть включати синдром подразненого кишечника, нерегулярний тазовий біль, мігрень, біль у попереку, розлади сечового міхура, значно впливають на загальний фізичний, психічний та соціальний стан. В деяких випадках захворювання може мати безсимптомний перебіг, а для діагностики ендометріозу в середньому потрібно 8 років [36,37,38,39,40].

Дослідження ендометріозу викликає інтерес дослідників уже не одне десятиліття. Незважаючи на значний інтерес, труднощі постановки первинного діагнозу пов'язані з відсутністю універсальних діагностичних критеріїв та досить різноманітною симптоматикою. Наведені фактори сприяють затримці між початком первинних симптомів і постановкою первинного діагнозу, що в кінцевому результаті, значно погіршує ефективність лікування [41,42,43,44].

1.2. Роль прогестерону в патогенезі ендометріозу.

Прогестерон - стероїдний гормон, який виробляється яєчниками, корою наднирникових залоз та плацентою, відіграє ключову роль у регуляції репродуктивної функції жінок. Прогестерон відомий своїм антиестрогенним ефектом, в свою чергу стимулюючи перехід ендометрію від проліферативної до секреторної фази менструального циклу. Виділяють наступні основні функції прогестерону: участь у імплантації ембріонів та морфогенезі плоду, підтримка вагітності, ріст матки та розвиток молочних залоз [45,46,47]. Основними тканинами-мішенями для дії прогестерону є стромальні та епітеліальні клітини ендометрію, клітини гладких м'язів в міометрії, а також залозисті епітеліальні клітини та стромальні фібробласти шийки

матки. Ефект дії прогестерону в цих клітинах здійснюється через взаємодію із специфічними рецепторами прогестерону (PGR) [48,49]. Сьогодні відомо про дві групи PGR: ядерні PGR, які функціонують як фактори транскрипції, активовані лігандом, безпосередньо впливаючи на експресію генів та сімейство PR, які знаходяться на поверхні клітини, пов'язані структурно з рецепторами, опосередковуючи прямі негеномні дії прогестерону [50,51,52,53]. Вважається, що дії прогестерону в жіночій репродуктивній системі в першу чергу обумовлена функціонуванням ядерних PGR. Фізіологічна актуальність мембранних PGR, незначна, порівняно з ядерними PGR, це трактується з відносно низькою здатністю мембранних PGR зв'язувати прогестерон [54].

Ізоформа рецептору прогестерону А (PGR-A) та ізоформа рецептору прогестерону В (PGR-B) – це два основних ядерних рецептора прогестерону, закодовані одним і тим ж геном, які мають спільні структури та функціональні елементи. PGR-A це білок 94 кДа, в свою чергу PGR-B білок 114 кДа, який містить 164 додаткові амінокислоти на N-терміналі [55]. Відомо, що PGR-A та PGR-B зв'язуються з одними і тим ж стероїдними гормонами, які мають подібну зв'язувальну активність, але мають різну транскрипційну здатність [56]. PGR-A та PGR-B є протилежними системами, через які клітини мішені здійснюють контроль реакції на прогестерон. Для нормальної чутливості тканини ендометрію до прогестерону, важливе вірно функціонуюче співвідношення PGR-A\PGR-B. Вважається, що під час домінування PGR-A зменшується реакція на прогестерон, тоді як при домінування PGR-B сприяє передачі сигналу прогестерону [57,58,59].

Резистентність до прогестерону при ендометріозі проявляється як невдала активація прогестеронових рецепторів (PGR) або невдала транскрипція цільового гена прогестерону в присутності біодоступного прогестерону. Згідно останніх даних, резистентність до прогестерону встановлена як в ендометріюїдних ураженнях так і в еутопічному ендометрії жінок з ендометріозом. Втрата чутливості до прогестерону, має досить важкі наслідки в обох випадках, так як сигналізація прогестерону важлива для протидії проліферації, викликаній естрогеном та сприянні децидуалізації, що означає, що наявність резистентності до прогестерону може сприяти росту

ендометріюідних уражень та розвитку нерцептивного ендометрію [60,61,62,63]. Проведені дослідження підтверджують пряму залежність між втратою рецепторів прогестерону (PGR) з втратою чутливості до прогестерону [64,65]. В свою чергу, дослідження у яких проводилась диференціація ізоформ прогестерону (PGR-A та PGR-B) виявили зменшення PGR-B в ендометріюідних вогнищах та у еутопічному ендометрії, тоді як показники рівнів PGR-A були досить суперечливими [66,67,68,69]. Також існують докази, що вказують на гіперметилування промоторів і дисрегуляцію мікроРНК, як потенційних механізмів втратити ізоформи PGR-B при ендометріюізі. Ці дані тільки підтверджують важливість належного функціонування співвідношення PGR-A\PGR-B та вказуються на роль дисбалансу рецепторів прогестерону в патогенезі ендометріюізу [70,71].

Для розуміння дисрегуляції сигналів прогестерону при ендометріюізі варто цілеспрямовано розуміти роль ко-регуляторів ядерних рецепторів прогестерону у сигналізації стероїдних гормонів, роль негеномних ефектів на шляхи клітинної сигналізації незалежно від транскрипції, цільові гени, цільові молекули та функції прогестерону.

1.3 Визначення ролі ко-регуляторів рецепторів у регуляції рівня прогестерону у хворих на ендометріюіоз.

1.3.1. Ко-регулятори ядерних рецепторів у регуляції сигналів прогестерону.

Набір комплексів ко-регуляторів спрямовують свою активність на специфічні геномні локуси, що в свою чергу призводить до специфічних змін у регуляції генів. Так, кожен комплекс ко-регуляторів може бути набраний до багатьох факторів транскрипції, аналогічно кожен фактор транскрипції часто може залучати різні комплекси ко-регуляторів. У випадку ядерних рецепторів наявність або відсутність зв'язаного ліганда визначає, які комплекси ко-регуляторів ядерних рецепторів набираються. Загалом, ко-регулятори ядерних рецепторів утворюють великі комплекси, які впливають на зміни структури хроматину та регулювання програм транскрипції генів [72,73,74,75].

Ко-активатори стероїдних рецепторів це ряд регуляторних білків, які мають важливе значення для регуляції прогестерону та естрогену у жіночій репродуктивній системі, що складаються зі стероїдного рецептора ко-активатора (SRC-1, SRC-2, SRC-3). Першим виявленим стероїдним рецептором ко-активатором був SRC-1, який, як встановлено, взаємодіє із ліганд-зв'язуючим доменом PGR та трансактивує транскрипційну активність PGR, а також багатьох інших ядерних рецепторів та факторів транскрипції, незабаром було виявлено також два інших члена сімейства SRC: SRC-2 та SRC-3 [76]. Варто зазначити, що сімейство SRC за офіційною номенклатурою відносяться до ядерних ко-активаторів (NCOA), проте назва NCOA включає в себе ширшу групу транскрипційних ко-регуляторів (NCOA 1-7), тоді як підгрупа SRC є сімейством з трьох високогомологічних ко-регуляторів [77]. У ендометрії SRC-1 та SRC-2 є більш актуальними та важливими для забезпечення нормальної функціональності, це підтверджено тим фактом, що експресія SRC-1 та SRC-2 виражена більш високо в ендометрії людини, ніж експресія SRC-3 [78,79,80]. SRC-1 відіграє важливу роль у процесах децидуалізації та прогестерон чутливості ендометрію, в свою чергу, SRC-1 має властивість знижувати цільові гени PGR в епітелії ендометрію, але підвищувати їх у стромі ендометрію. Проведені дослідження показують, що ко-активатор SRC-2 відіграє ще більш критично важливу роль у функціонуванні жіночої репродуктивної системи. Проведена прицільна абляція SRC-2 з супутньою абляцією SRC-1 призводить до повного жіночого безпліддя через втрату імплантації та часткову втрату децидуалізації [81,82,83,84].

ARID1A – білок, який кодується геном, розташованим на короткому плечі 1-ї хромосоми, кодований геном білок належить до регуляторів хроматину та приймає участь в процесах регуляції транскрипції, нейрогенезу, поліморфізму. Результати досліджень показують, що у результаті абляції ARID1A відбувається збільшення епітеліальної проліферації одночасно із підвищенням сигналізації епітеліального естрогену та зниженням епітеліальної сигналізації PGR та прогестерону. Транскрипторний аналіз показує важливу роль ARID1A у пригніченні генів, які тісно пов'язані із клітинним циклом, а комплекс ARID1A з PGR, особливо з PR-A має

здатність пригнічувати проліферацію та впливають на здатність ендометрію до імплантації [85,86,87,88,89,90].

EZH2 – білок, який кодується геном, розташований на короткому плечі 7-ї хромосоми, кодований геном білок за функцією відноситься до репресорів, регуляторів хроматину, трансфераз, метилтрансфераз, приймає участь у біологічних процесах транскрипції, регуляції транскрипції, біологічних ритмах, а також приймає участь у епігенетичному перепрограмуванні, необхідному для процесів децидуалізації. EZH2 регулюється в ендометріальному епітелії під впливом естрогену у поєднанні з підвищеною проліферацією епітелію, тоді прогестерон пригнічує цей ефект. Проведені дослідження процесів децидуалізації показують роль зниження регуляції EZH2 у процесах децидуалізації у відповідь на лікування прогестином [91,92,93,94,95,96,97].

HDAC3 – білок, який кодується геном, розташованим на короткому плечі 5-ї хромосоми, кодований геном білок за функцією відноситься до репресорів, гідролаз, фосфопротейнів, регуляторів хроматину, приймає участь у процесах транскрипції, регуляції транскрипції. Нещодавні дослідження HDAC3 показали, що цей регулятор хроматину відіграє критичну роль у процесах імплантації та децидуалізації. Окрім того, відмічається зниження експресії цільового гена PGR та PGR у стромі, що вказує на роль HDAC3 чутливості до прогестерону, яка необхідна для децидуалізації стромального ендометрію [98,99,100,101].

1.3.2. Негеномні ефекти та їх вплив на шляхи клітинної сигналізації незалежно від транскрипції.

Більшість досліджень стійкості прогестерону при ендометріозі зосереджені на геномних шляхах передачі сигналів прогестерону, проте прогестерон має швидкі, негеномні шляхи клітинної сигналізації незалежно від процесів транскрипції [102,103]. Негеномна дія прогестерону відбувається на рівні клітинної мембрани, що пояснюється здатністю тканин, які не експресують PGR демонструвати прогестеронову чутливість [104].

Існують два типи білків, які не пов'язані з прогестероном, але містять набір мембранних PGR та опосередковано мають ефект прогестерону: мембранні рецептори прогестерону (mPR) і мембранний компонент рецептора прогестерону (PGRMC) [105,106,107]. Серед мембранних рецепторів прогестерону (mPR), які мають вплив на функцію ендометрію, виділяють: mPR α , mPR β і mPR γ , які відносяться до класу II сімейства рецепторів прогестерону PAQR, ці рецептори опосередковують негеномну сигналізацію прогестерону та пов'язані з G-білком (GPCR) [108]. Збільшення експресії mPR α відмічається у ранній та пізній секреторній фазі менструального циклу, на відмінну від ранньої та пізньої проліферативної фази циклу, де рівень експресії mPR α нижчий, що є залежним від рівня прогестерону. Експресія mPR β і mPR γ нижча, ніж експресія mPR α у відповідній фазі менструального циклу. Отже, mPR α є посередньою ланкою для вираження дії прогестерону в тих тканинах, де відмічається низький рівень PGR [109, 110, 111]. mPR α та mPR β більшою мірою локалізуються на клітинній мембрані, в той час як mPR γ виявляються в цитоплазмі або ядрах нормальної тканини ендометрія. Зниження рівнів експресії mPR α та mPR γ при ендометріозі рівнозначно відмічається у тканині еутопічного та ектопічного ендометрію, в свою чергу зниження рівнів експресії mPR β спостерігається виключно в тканині еутопічного ендометрію. Роль зниження рівнів експресії mPR підсилюють резистенцію до прогестерону при ендометріозі [112, 113, 114, 115, 116].

Серед мембранних компонентів рецептора прогестерону виділяють: PGRMC1 та PGRMC2, дані білки відмічають активність відносно зв'язування прогестину [117]. Під час дослідження тканини ендометрію у пацієток з ендометріозом та тканини ендометрію у пацієток без проявів ендометріозу виявлено, що рівні експресії PGRMC1 та PGRMC2 були значно знижені у секреторну фазу менструального циклу у пацієток із діагностованим ендометріозом. Подальші дослідження показали, що зниження експресії PGRMC1 та PGRMC2 під час секреторної фази менструального циклу у ендометрії пацієток з ендометріозом було первинним та викликане дефіцитом стромальних клітин, а також містить чітку залежність від відповідних рівнів PGR [118,119]. Таким чином, зазначені результати свідчать, що мембранний компонент рецептора прогестерону забезпечує шляхи дії, які потенційно здійснюють

негеномні ефекти прогестерону, а зниження рівнів PGRMC1 та PGRMC2, пов'язане з нечутиливістю тканин до прогестерону при діагностованому ендометріозі.

1.3.3. Роль цільових генів та молекул PGR в розвитку та прогресуванні ендометріозу.

Аналіз експресії генів в ендометрії у пацієток з ендометріозом показав ослаблену реакцію на прогестерон [120,121]. В ендометрії жінок з підтвердженим ендометріозом спостерігається численна дисрегуляція генів, що регулюються прогестероном, до них відносяться : FOXO1A (Forkhead box O1), HSD17B2 (Hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 2), Bcl2 (apoptosis regulator), CYP26A1 (Cytochrome P450 family 26 subfamily A member 1), HOXA10 (Homeobox A10). До прикладу, FOXO1A приймає участь в індукції апоптозу та контролі клітинного циклу, шляхом кодування фактора транскрипції, що регулюється прогестероном, який стимулює децидуалізацію стромальних клітин ендометрію у відповідь на дію прогестерону [122,123]. Отже, знижена експресія FOXO1A в ендометрії у пацієток з ендометріозом співставляється з ослабленою реакцією прогестерону. Дисрегуляція цільових генів прогестерону також чітко прослідковується у стромальних ендометріюїдних ураженнях, навіть коли рівень прогестерону в крові залишається в межах норми, що підтверджує той факт, що знижена реакція на прогестерон є однією з властивостей ендометріозу і не є результатом зниженого рівня циркулюючого або біодоступного ендометріозу [124,125,126].

Дослідження кількісних даних цільових молекул PGR виявили зміни в експресії певних білків, що регулюються прогестероном в ендометрії пацієток з діагностованим ендометріозом, що підтверджує стійкість до прогестерону при ендометріозі. Глікоделін - білок, що секретується у здорових жінок епітеліоцитами маткових залоз на 5-6 день після овуляції, регулюється прогестероном, відіграє важливу роль в процесах імплантації, зниження даного білка відмічається у пацієток з ендометріозом. MUC-1 (гетеродимерний трансмембранний білок) та остеопонтин це білки, які регулюються прогестероном та приймають участь у процесах імплантації. Цікаво, що у пацієток з ендометріозом відбувається зниження даних білків у

секреторному ендометрії. Зниження рівнів експресії цільових молекул PGR у пацієток з ендометріозом призводить до порушення процесів імплантації [127, 128, 129, 130, 131, 132, 133].

1.4. Морфологічні та патогістохімічні зміни в тканинах при розвитку ендометріозу.

Ендометріоз характеризується наявністю ендометрійподібної тканини за межами порожнини матки. Ендометріоз прийнято поділяти на три типи: перитонеальний ендометріоз (PER), ендометріоз яєчників або ендометріоми яєчників (OMA) та глибокий інфільтративний ендометріоз (DIE). Найпоширенішим типом ендометріозу є ендометріоз яєчників, який проявляється у вигляді ендометріюїдних кіст яєчників (ендометріом). Ендометріоми побудовані з фіброзної стінки, щільної структури та з гладкою внутрішньою стінкою, вміщують темно-коричневий вміст, відомий як «шоколадний вміст», часто інтимзрощені із прилеглими органами, більш ніж у половині випадків ендометріоми є двобічними та не перевищують 15 см. [134,135,136,137,138]. Глибокий інфільтративний ендометріоз характеризується проростанням ендометріюїдних вогнищ у структуру очеревини більше 5 мм та, як правило, локалізується в малому тазу (включаючи простір Дугласа, сигмоподібну кишку, пряму кишку, крижово-маткові зв'язки, широкі зв'язки матки, сечовий міхур, сечоводи, піхву). У літературі описані нетипові локалізації ендометріозу, такі як черевна порожнина (абдомінальна стінка, пах, промежина), органи черевної порожнини (нирки, печінка, підшлункова залоза, кишечник), шкіра, лімфатичні вузли [139,140,141,142,143].

Морфологічні характеристики ендометріозу залежать від локалізації, глибини проникнення уражень, тривалості лікування та фази менструального циклу. Ендометріюїдні вогнища можуть мати вигляд від дрібних, точкових уражень, діаметром менше 2 мм до більших вузлових, кістозних чи поліпоїдних уражень [144, 145,146]. Візуальні характеристики ендометріюїдних уражень можуть змінюватись під впливом гормонального лікування, фази менструального циклу. Як правило, на початку захворювання ендометріюїдні ураження непігментовані або червоного

кольору, потім прогресують до синіх або темних пігментних уражень, згодом стають білими фіброзними рубцями, зміна кольору уражень залежить від їх здатності накопичувати гемосидерин. Крововиливи та накопичення заліза призводить до запалення та сприяє утворенню фіброзу, рубців та спайок, що значно спотворює нормальну анатомію малого тазу, у більш важких випадках утворенню тотального злукового процесу малого тазу [147, 148, 149, 150].

Гістологічна характеристика ендометріозу характеризується наявністю стромальних та епітеліальних залозистих клітин, а також наявністю фіброзних включень [151]. Наявність стромальних та епітеліальних клітин в ендометріїдних ураженнях тривалий час були основним критерієм в гістопатологічній діагностиці ендометріозу. Останні дослідження пропонують виділяти фіброз при гістопатологічному визначенні ендометріозу. Припускають, що фіброз та міофіброласти є основними клітинами, які продукують позаклітинну матрицю та відіграють роль у вираженості симптомів при ендометріозі. Фіброз прогресує з часом і відповідає ендометріїдним ураженням, які змінюють колір з червоного на чорний та білий, що підтверджує гіпотезу про те, що фіброз є кінцевою стадією захворювання, зупиняючи ріст ендометріїдних уражень [152, 153, 154, 155, 156, 157]. Епітеліальні залозисті клітини можуть бути вистелені епітелієм та часто інфільтруються пігментними гістіоцитами, що містять ліпофуцин та гемосидерин, внаслідок крововиливу та подальшого приєднання запального компонента [158]. У рідкісних випадках ендометріїдні вогнища можуть не мати залоз, в таких випадках стромальні клітини є єдиним ідентифікатором захворювання. У таких випадках ознаки хронічного крововиливу, наявність гемосидерину або пінистих макрофагів є корисними у діагностиці ендометріозу. Ендометріїдні стромальні клітини за будовою нагадують еутопічну проліферативну строму ендометрію і досить часто містять сітку із дрібних судин, які можуть бути заповнені еритроцитами, ендометріїдні стромальні клітини зазнають метаплазії, фіброзу, децидуалізації [159, 160, 161]. При складнощах у діагностиці ендометріозу, можливим є використання імуногістохімічного методу, як правило ендометріїдні стромальні клітини, маркуються антитілами до антигену CD10 (також відомий як загальний антиген гострого лімфобластного лейкозу

(CALLA)). CD10 є корисним імуногістохімічним маркером, який може підтвердити ендометріюїдну природу стромальних клітини, однак його використання значно зменшується у фазі децидуалізації [162,163,164,165].

IFITM1 – індукований інтерфероном трансмембранний білок 1 (також відомий як CD225), білок, який сильно індукується інтерферонами типу I та II, описаний як досить чутливий та специфічний маркер ендометріюїдної стромі. Експресія IFITM1 стабільно висока в ендометріюїдній стромі, незалежно від фази менструального циклу, гормонального статусу та гормональної терапії [166, 167]. У порівнянні з CD10, IFITM1 демонструє чудові показники при диференціюванні ендометріюїдної стромі при екстрагенітальному та яєчниковому ендометріозі [168].

PAX8 – є високочутливим та специфічним епітеліальним маркером, особливістю використання PAX8 є те, що на його експресію при ендометріюїдних ураженнях не впливає можлива передопераційна гормональна терапія, що дає можливість при виконанні імуногістохімічного дослідження розрізнити стромальний та епітеліальний компонент ендометріюїдних вогнищ [169].

Атиповий ендометріоз – зустрічається у 1,7-5,8% випадків, основними характеристиками є: цитологічна атипія (збільшені гіперхроматичні ядра, рясна еозинофільна цитоплазма, підвищене співвідношення ядро\цитоплазма, така цитологічна атипія характерна для внутрішньоепітеліальної неоплазії ендометрію (EIN) та пов'язана із скупченням і стратифікацією залоз. Атиповий ендометріоз вважається попередником карцином, пов'язаних з ендометріозом [170,171,172].

Сьогодні не існує жодної патогістологічної класифікації ендометріозу, яка була б впроваджена або набула широкого застосування, що є проблемою для діагностики та лікування ендометріозу. Недостатній зрозумілий патогенез захворювання впливає на ефективність діагностики та можливість впровадити єдину систему класифікації. Ідеальна система класифікації повинна враховувати різні аспекти захворювання, надавати інформацію про тип та важкість ендометріозу, бути співставною із симптомами та безпліддям та надавати інформацію щодо прогнозу захворювання [173].

1.5. Сучасні методи діагностики та лікування ендометріозу

Незважаючи на те, що лапароскопія вважається золотим стандартом для діагностики ендометріозу, користь діагностичної лапароскопії з терапевтичною метою для лікування болю, підлягає оскарженню та викликає значні дискусії [174]. Лапароскопія це метод оперативного лікування, який дозволяє ідентифікувати будь-які вогнища ендометріозу. За допомогою лапароскопії можливо безпосередньо візуалізувати та провести висічення вогнищ ендометріозу, що сприяє постановці заключного діагнозу. Лапароскопія може бути використана для виявлення як поверхневих уражень ендометріозу так і для глибокого інфільтративного ендометріозу, що дозволяє провести більш точну оцінку ступеня важкості захворювання, полегшуючи відповідне планування лікування. Особлива користь використання лапароскопії полягає у діагностиці глибоких уражень, включаючи сечовий міхур, ректовагінальний простір, кишечник. Лапароскопія дозволяє пряму візуалізацію ендометріюїдних вогнищ та їх висічення під час однієї операції, пропонуючи як діагностичні так і терапевтичні переваги. Однак, лапароскопія це метод оперативного втручання, що несе хірургічні ризики і не рекомендується для планового скринінгу виявлення ендометріозу [175,176,177,178,179,180, 181].

Сьогодні значну роль у відеовізуалізації займаються останні досягнення ендоскопії, такі як система 3D-візуалізації та флуоресцентна візуалізація індоціаніном зеленого (ICG) [182]. Певні ендометріюїдні вогнища, особливо незначних розмірів, можуть важко візуалізуватися за допомогою техніки звичайного білого світла, що може бути причиною рецидиву ендометріозу в майбутньому [183]. Численні дослідження показують, що інтраопераційна інфрачервона візуалізація (NIR), після внутрішньовенної ін'єкції індоціаном зеленим (ICG) покращує візуалізацію макро та мікросудинної анатомії, тим самим сприяє покращенню інтраопераційної оцінки неваскуляризованих уражень. Такий метод візуалізації показує високий рівень точності у діагностиці ендометріюїдних вогнищ та дозволяє ідентифікувати більше ендометріюїдних вогнищ, включаючи гістологічно підтвержені ураження ендометріозом під час лапароскопічних оперативних втручань із використанням техніки NIR-ICG у порівнянні із звичайною лапароскопією та технікою білого світла

[184,185,186,187,188]. Таким чином використання техніки NIR-ICG може служити цінним інструментом для інтраопераційної діагностики та підтвердження видимих вогнищ ендометріозу.

Трансвагінальне ультразвукове дослідження є часто використовуваним методом діагностики ендометріозу. Трансвагінальне ультразвукове дослідження допомагає у діагностиці ендометріодних кіст яєчників, глибокого інфільтративного ендометріозу, а також інших тазових аномалій, які певною мірою пов'язані із ендометріозом [189]. Використання трансвагінального ультразвукового дослідження має певні обмеження при діагностиці різних типів та місць уражень ендометріозу, особливо у випадках мінімальних проявів ендометріозу, діагностиці парієтального ендометріозу. Ефективність використання трансвагінального ультразвукового дослідження значно підвищується при врахуванні клінічної картини та використанні додаткових методів візуалізації, таких як магнітно-резонансна томографія (МРТ). Високу ефективність трансвагінальне ультразвукове дослідження демонструє при діагностиці ендометріодних кіст яєчників, де показники чутливості та специфічності дорівнюють 93% та 96% відповідно [190,191,192,193,194]. Варто відміти роль трьохвимірної (3D) трансвагінального ультразвукового дослідження, яке є неінвазивним та надійним методом діагностики ендометріозу у пацієток, які мають скарги на помірну диспареунію, даний метод дозволяє оцінити кореляцію між проявами диспареунії та тонусом м'язів тазового дна [195,196,197]. Враховуючи відомі переваги та недоліки використання трансвагінального ультразвукового дослідження в діагностиці ендометріозу можна зробити висновок, що даний метод є цінним, малоінвазивним та відносно дешевим методом діагностики ендометріозу, особливо для виявлення ендометріодних кіст яєчників. Важливо зазначити, що трансвагінальне ультразвукове дослідження є кращим початковим методом діагностики ендометріозу, але попри це його може бути недостатньо для діагностики всіх типів ендометріозу.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є важливим діагностичним методом ендометріозу. Проте, незважаючи на детальні зображення тазових органів та структур, МРТ-діагностика залишається допоміжним інструментом у виявленні ендометріозу. МРТ-діагностика особливо корисна для діагностики глибокого

інфільтративного ендометріозу та ендометріюїдних кіст яєчників, дозволяючи оцінити ступінь та поширеність захворювання, провести комплексне картування уражень перед планування оперативного втручання [198,199,200, 201].

Роль біомаркерів в діагностиці ендометріозу залишається досить суперечливою, оскільки на даний час не існує жодного біомаркера, який може точно діагностувати ендометріоз. Проведено вивчення ролі кількох біомаркерів, які знаходяться в ендометрії, крові та сечі, включаючи наступні біомаркери: інтерлейкін-6 (IL-6), онкомаркери CA19-9 та CA125, енолаза 1 (NNE), цитокератин 19 (CK19). Однак потрібні подальші дослідження, які б змогли продемонструвати діагностичний потенціал та встановити клінічну корисність даних біомаркерів [202, 203, 204]. Одним із широкоживаних біомаркерів є білок CA125, який часто має тенденцію до підвищення у жінок із ендометріозом, особливо при наявних ендометріюїдних кістах яєчників. Однак, численні дослідження показують, що CA125 має погані діагностичні показники, не маючи достатньої специфічності та чутливості [205]. Особливу увагу привертає роль мікроРНК, як потенційного біомаркера ендометріозу. МікроРНК - невеликі молекули які приймають участь у регулюванні експресії генів. Дослідження виявляють специфічні мікроРНК, які експресуються по різному у жінок із ендометріозом в порівнянні із жінками без даного захворювання. Поява певних мікроРНК може слугувати діагностичним маркером ендометріозу та покращити розуміння патофізіології захворювання [206,207].

Варто розуміти, що якісна діагностика ендометріозу потребує поєднання клінічної оцінки, методів візуалізації та хірургічної діагностики, а виявлені потенційні біомаркери можуть надати цінну інформацію в діагностиці ендометріозу. Проте вони потребують подальших досліджень з метою перевірки корисності в клінічній діагностиці ендометріозу та створенні надійних, більш точних, неінвазивних інструментів діагностики.

Гормональна терапія займає вагому роль у лікуванні ендометріозу. Цей метод лікування спрямований на полегшення симптомів та попередження прогресування ендометріюїдних вогнищ. До часто вживаних препаратів можна віднести: агоністи та антагоністи гонадотропін рилізінг гормону (ГнРГ), прогестини та інгібітори

ароматази [208, 209]. Гормональні препарати мають здатність пригнічувати функцію яєчників та знижувати вироблення естрогену. Таким чином, гормональна терапія досить часто є першою лінією лікування ендометріозу та може бути ефективною для полегшення симптомів та методом запобігання рецидиву захворювання. Варто зазначити, що не існує конкретних доказів, що певний гормональний контрацептив може бути кращим від іншого в лікуванні ендометріозу [210, 211, 212].

Агоністи ГнРГ на час початку прийому мають властивість стимулювати вироблення гонадотропінів, що відповідно підвищує рівень естрогенів. Проте при тривалому прийомі вони викликають пригнічення функцій яєчників та зниження естрогену, за рахунок зниження регуляції рецепторів ГнРГ. Це може мати позитивний вплив на клінічну симптоматику ендометріозу та призупинити прогресію ендометріюїдних гетеротопій. В свою чергу, антагоністи ГнРГ блокують рецептори ГнРГ, що призводить до швидкого та зворотнього пригнічення функцій яєчників та зниження рівня естрогену. Агоністи та антагоністи ГнРГ можуть ефективно впоратись із больовою симптоматикою ендометріозу та пригнічувати прогресію наявних вогнищ ендометріюїдних гетеротопій, однак вони призначаються на короткий термін через побічні ефекти та потенційний вплив на мінеральну щільність кісток [213, 214, 215, 216, 217, 218]. Дослідження агоністів та антагоністів залишаються досить суперечливими, що потребує подальших досліджень з метою оцінки їх ефективності в лікуванні ендометріозу. Однак дослідження нових препаратів для лікування ендометріозу відзначає ефективність нових селективних антагоністів ГнРГ, що може запропонувати майбутні варіанти лікування [219].

Прогестини та комбіновані оральні контрацептиви (КОК) набули широкого застосування у лікуванні ендометріозу. Прогестини, такі як дієногест та норетиндрон ацетат, демонструють полегшення клінічних симптомів, пов'язаних з ендометріозом та підвищують якість життя, можуть використовуватись як перша лінія терапії ендометріюїдних гетеротопій у зв'язку із здатністю полегшувати тазовий біль та пригнічувати прогресію ендометріюїдних гетеротопій [220, 221, 222, 223]. КОК також виявляють високу ефективність у зменшенні явищ тазового болю, дисменореї та диспареунії, пов'язаних з ендометріозом. Систематичний огляд показує, що КОК та прогестини

ефективно знімають дисменорею, диспареунію, покращуються якість життя пацієнток з ендометріозом при тривалому застосуванні в порівнянні із циклічним прийомом. Однак недостатньо доказів для визначення загальної переваги будь-якої гормональної контрацепції. Також варто підкреслити, що лікування лише прогестинами може бути кращою терапією, порівняно із комбінованими естроген-прогестин контрацептивами. Показано, що прогестини ефективно знімають біль та сприяють пригніченню ендометріюїдних вогнищ [224, 225, 226, 227]. Вибір лікування повинен бути індивідуальним, базуватися на основі конкретних потреб та переваг пацієнта.

В даний час існує нова цілеспрямована терапія ендометріозу, яка складається із методів лікування, які продемонстрували значний потенціал у лабораторних дослідженнях і на даному етапі проходять дослідження в моделях на тваринах і випробуваннях за участю приматів [228]. Представлена нова модель лікування орієнтована на вирішення ключових механізмів ендометріозу та складається із протизапального компонента, селективних модуляторів естрогену та прогестерону, статинів, антиангіогенних засобів та терапії орієнтованої на стовбурові клітини [229,230,231]. Досить перспективним напрямком лікування ендометріозу, яке проходить етапи дослідження, вважається використання інгібітора фактора некрозу пухлин (TNF). Окрім того, огляд фармакологічної терапії, підкреслює потенційну роль антагоністів ГнРГ, селективних модуляторів рецепторів прогестерону (SPRM) та селективних модуляторів рецепторів естрогену (SERM). Однак потрібні подальші дослідження, щоб підтвердити ефективність та безпеку цих нових методів лікування ендометріозу [232, 233, 234, 235].

Одним із важливих аспектів лікування ендометріозу залишаються методи оперативного лікування, які можуть бути як консервативними так і радикальними. Консервативна хірургія це варіант лікування ендометріозу, який полягає у хірургічному висіченні видимих вогнищ ендометріозу зі збереженням репродуктивних органів та підтримці фертильності жінки. Найбільш оптимальним варіантом виконання даного типу оперативного лікування є лапароскопічний доступ, який забезпечую чітку візуалізацію вогнищ ендометріозу. Консервативна хірургія

сприяє полегшенню больових симптомів та підвищує фертильність у безплідних жінок, які страждають на ендометріоз [236, 237, 238, 239, 240]. Систематичний огляд та аналіз демонструють, що лапароскопічне висічення ендометріозу є ефективним методом лікування для пацієнтів незалежно від типу та стадії захворювання, показуючи, що за допомогою даної методики вдається значно зменшити біль, асоційований ендометріозом та покращити якість життя пацієнток [241, 242, 243]. Однак віддаленні результати консервативної хірургії залишаються незрозумілими та залишають імовірність рецидиву болю, за різними статистичними даними, від 20% до 40% з імовірністю подальших оперативних втручань від 15% до 20% [244, 245, 246]. Консервативна хірургія є цінним методом лікування ендометріозу особливо у випадках, коли потрібно зберегти фертильність. Однак слід враховувати частоту рецидиву захворювання та можливість повторного оперативного втручання в майбутньому.

Радикальна хірургія передбачає видалення тіла матки, шийки матки та маткових труб разом із візуалізованими вогнищами ендометріозу. Залежно від ступеня поширеності ендометріозу радикальна хірургія може включати етапи операції, такі як: апендектомія, резекція сигмоподібної товстої кишки, резекція передньої стінки прямої кишки [247]. Радикальна хірургія має певні покази до свого виконання, ключові з них: важкий стан ураження глибоким інфільтративним ендометріозом на значній площі черевної порожнини, ендометріоми обох яєчників, предменопауза, відсутність ефекту від консервативної хірургії та медикаментозного лікування, виражена клінічна симптоматика, значне зниження якості життя [248, 249, 250, 251, 252]. Необхідні додаткові дослідження, які дозволять якісно оцінити віддаленні результати та допоможуть порівняти ефективності різних видів хірургічної техніки у лікуванні ендометріозу. Вибір методу та об'єму оперативного втручання повинен залежати від конкретного стану пацієнта, поставленої мети та враховувати репродуктивні бажання пацієнтки, а також напряду залежить від навичок хірургічної команди.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження. Клінічна характеристика обстежених хворих.

Набір хворих проводився в КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя» м. Чернівці.

Відповідно до основної мети та завдань наукового дослідження клінічні групи були представлені наступним чином :

- Основну групу (50 жінок) становили хворі на гістологічно підтверджений ендометріоз з безпліддям, у яких захворювання було діагностовано після оперативного втручання та відповідало характерним клінічним проявам захворювання.

Основна група, в свою чергу, була розподілена на три підгрупи залежно від клінічних проявів, рецепторного профілю та запропонованого лікування згідно алгоритму:

- Підгрупа 1 (n=15) - пацієнтки з важкими клінічними проявами, низьким рівнем PR-експресії та зсувом співвідношення PR-A/PR-B до 3:1, що поєднувалось зі зниженим рівнем прогестерону в крові. Пацієнткам цієї підгрупи призначали монотерапію препаратами дієногесту.

- Підгрупа 2 (n=18) - пацієнтки з помірними проявами захворювання, високим рівнем PR-експресії та співвідношенням PR-A/PR-B = 2:1, зі зниженим рівнем прогестерону крові. Пацієнткам другої підгрупи призначались комбіновані оральні контрацептиви з дроспіреноном.

- Підгрупа 3 (n=17) – пацієнтки з легким ступенем клінічних проявів, помірним рівнем PR-експресії та збалансованим співвідношенням PR-A/PR-B = 1:1, із незначним зниженням рівня прогестерону. Пацієнткам призначались КОК із дезогестрелом.

- Групу порівняння склали (50 жінок) із подібними клінічними симптомами та безпліддям в анамнезі, яким також проведено діагностичну лапароскопію з біопсією найбільш типових ділянок локалізацій ендометріюїдних

проростань, однак гістологічних ознак ендометріозу не виявлено. Дані цієї групи використовували як клініко-параклінічний контроль.

Загальна кількість обстежених - 100 осіб.

Клінічні, лабораторні та додаткові методи дослідження виконувались на базі КЗОЗ «Медичний центр лікування безпліддя» м. Чернівці. Визначення клініко-лабораторних показників проводилось у лабораторії ПП «Перша соціальна медична лабораторія «Ескулаб» (сертифікат на систему управління якості №000027 від 25.01.2021 р.). На базі гістологічної лабораторії КНП «Центральна міська клінічна лікарня», Чернівецької міської ради виконувались імуногістохімічні дослідження.

Визначення наявності ендометріозу у хворих проводилося за даними клінічного перебігу (на підставі результатів анкетування з використанням опитувальника для оцінки інтенсивності тазового болю), оцінки результатів трансвагінального ультразвукового дослідження, результатами лабораторного обстеження та даними результатів лапароскопії, патогістологічного та імуногістохімічного досліджень. Аналіз місць проживання хворих груп дослідження показав, що в основній групі 92% є мешканцями міста, а 8% жительки сільської місцевості.

В групі порівняння 94% хворих проживали в місті та 6% проживали в сільській місцевості. При цьому відмічено вірогідно більшу кількість хворих на ендометріоз серед мешканок міста. Середній вік хворих основної групи дослідження склав 30,88 роки, порівняно з групою порівняння 27,02 роки, $p > 0,05$. Дані про віковий склад пацієнтів подані в табл.2.1.

Таблиця 2.1

Віковий склад обстежених пацієнтів, n(%)

Вік пацієнтів, роки	Група обстежених	
	Основна група	Група порівняння
До 20 років	1(2%)	-----

Продовження таблиці 2.1

20-30	20 (40%)	39 (78%)
30-40	25 (50%)	8 (16%)
40-45	4 (8%)	3 (6%)

З наведених даних видно, що за віковим складом хворі основної групи були віком після 30 років, тоді як групи порівняння переважно молодого віку 20-30 років ($p > 0,05$). Це свідчить про прогресування ендометріозу у пацієток після 30 років.

Таблиця 2.2

Характеристика соціальних факторів ризику виникнення ендометріозу у обстежених жінок, n(%)

Фактори ризику	Групи обстежених	
	Основна група	Група порівняння
Соціально-гігієнічні (погані матеріально-побутові умови: мати або обоє батьків-учні; праця батьків, особливо матері, пов'язана із профшкідливостями; низький рівень загальної і санітарної культури сім'ї)	27(54%)	15(30%)
Медико-демографічні (неповні сім'ї; вік матері не перевищує 18 або понад 40 років; багатодітні сім'ї; сім'ї, де є дитина з вродженими захворюваннями, дефектами розвитку; сім'ї, в яких є випадок смерті дитини раннього віку або мертвонародження)	18(36%)	6(12%)

Соціально-психологічні (зловживання алкоголем, наркотиками, паління; сім'ї, у яких дитина небажана; несприятливий психологічний клімат; сім'ї, у яких є тяжкохворі)	5(10%)	3(6%)
--	--------	-------

Примітка. Всі показники жінок основної групи достовірно відрізняються від показників жінок групи порівняння ($p < 0,05$)

У таблиці 2.2 відображена частота соціально-гігієнічних, медико-демографічних і соціально-психологічних факторів ризику, які мали місце у обстежених нами хворих.

В порівнянні з хворими, у яких не відмічено прояви ендометріозу, всі три показники були значно вищими ($p < 0,05$), що говорить про суттєве значення цих факторів у виникненні цієї патології. Дані про перенесені захворювання в анамнезі наведені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Перенесені захворювання у обстежених хворих, n(%)

Захворювання	Група обстежених жінок	
	Основна група	Група порівняння
Гострі респіраторно-вірусні інфекції	36(72%)	26(52%)
Ангіна	26(52%)	8(16%)
Захворювання дихальних шляхів(бронхіти, пневмонія)	22(44%)	4(8%)

Продовження таблиці 2.3

Захворювання шлунково-кишкового тракту (гастрит, коліт, холецистит)	17(34%)	6(12%)
Вітряна віспа	13(26%)	8(16%)
Кір	11(22%)	6(12%)

Примітка. Різниця відносно групи порівняння достовірна ($p < 0,05$)

Слід вказати, що хворі з ендометріозом частіше ($p < 0,05$) хворіли інфекційними захворюваннями, такими як гостра респіраторна вірусна інфекція, захворюваннями дихальних шляхів (пневмонії, бронхіти), а також захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Останнє дозволяє припустити, що в генезі даної патології певну роль відіграє інфікування.

Різноманітні порушення менструальної функції (гіпоменструальний синдром, дисфункційні маткові кровотечі, гіперполіменорея, альгодисменорея у хворих з ендометріозом зустрічались значно частіше ($p < 0,05$) ніж у жінок групи порівняння. (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Відомості про менструальну функцію і гінекологічні захворювання у жінок дослідних груп, n(%)

Показник	Група обстежених жінок	
	Основна група	Група порівняння
Нормальна менструальна функція	8(16%)	32(64%)
Гіперполіменорея	10(20%)	6(12%)
Гіперменструальний синдром	17(34%)	2(4%)
Альгодисменорея	21(42%)	6(12%)
Дисфункціональні маткові кровотечі	4 (8%)	3(6%)

Продовження таблиці 2.4

Ерозія шийки матки	6 (12%)	4(8%)
Запальні захворювання геніталій	38(76%)	8(16%)
Пухлини яєчників	9(18%)	-
Безпліддя в анамнезі	32(64%)	7(14%)

Примітка. Різниця відносно групи порівняння достовірна ($p < 0,05$).

Так, нормальна менструальна функція у групі порівняння мала місце у 64% випадків проти 16% у пацієток основної групи з ендометріозом ($p < 0,05$).

Запальні захворювання геніталій відповідно 16,0 і 76,0% ($p < 0,05$), ерозія шийки матки 12,0 і 42,0 % ($p < 0,05$), безпліддя в анамнезі 14,0 і 64,0%. Наведені дані свідчать про певну роль гінекологічних захворювань в анамнезі у виникненні ендометріозу, що знайшло відображення в літературних даних [93,128,132].

Слід зазначити, що при проведенні оцінки тазового болю нами була модифікована та впроваджена анкета, за якою детально було вивчено клінічні прояви ендометріозу у кожної пацієнтки, а також репродуктивна функція та проведена оцінка попередньої терапії. За даними проведеного опитування нами було виявлено, що в 82% у хворих основної групи в клінічних проявах переважав больовий синдром: в 60% це був виражений предменструальний біль, болючі менструації в 88% та наявність кровомазань в 74% в міжменструальний період. У 45% хворих спостерігалось порушення функції сечового міхура у вигляді важкості його спорожнення та болю при сечовипусканні. У незначної кількості пацієток основної групи (в 20%) визначалися порушення акту дефекації та больовий синдром.

У пацієток групи порівняння визначався незначний больовий синдром під час менструації лише в 16%, порушень функцій зі сторони сечового міхура та прямої кишки не виявлено. Що стосується оцінки репродуктивної функції, оскільки одним із ключових критеріїв пацієток в дослідження була наявність безпліддя нез'ясованого генезу (як первинної, так і вторинної форми), розподіл за видами безпліддя виглядав наступним чином: у основній групі первинне безпліддя спостерігалось у 37 (74%)

пацієнок, вторинне – у 13 (26%), у групі порівняння первинне безпліддя відзначалось у 35 (70%) пацієнок, вторинне – у 15 (30%). Слід зазначити, що після проведеного лікування нами було проведено оцінку ефективності запропонованої нами диференційованої терапії через 6 місяців з оцінкою тазового болю згідно розробленої нами анкети та репродуктивної функції.

Обстеження та підготовка до операції проводилися на основі загальноприйнятих вимог (наказ МОЗ України № 503 від 28.12.2002). Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації, етичного кодексу лікаря України, добровільної участі та інформування хворого про характер дослідження. Матеріали та методи дослідження були розглянуті та схвалені комісією з питань біомедичної етики БДМУ МОЗ України (м.Чернівці), номер протоколу №2 від 20.10.2022 та номер протоколу №5 від 19.02.2026р. Обстеження та лікування здійснювалося відповідно до Наказу міністерства охорони здоров'я України № 319 від 06.04.2016 р. про затвердження «Тактики ведення пацієнок з генітальним ендометріозом».

2.2. Методи дослідження.

2.2.1. Методи оцінки клінічної картини ендометріозу.

З метою діагностики гінекологічної патології та детальної оцінки анамнезу захворювання проводився збір анамнестичних даних пацієнок основної та порівняльної груп. Враховували особливості менструального циклу (менархе, регулярність циклу, тривалість і характер менструацій, дата останньої менструації), особливості репродуктивної функції (кількість вагітностей, результат вагітностей, особливості пологів), перенесені гінекологічні та загальні захворювання, наявність перенесених хірургічних втручань (операції на матці, яєчниках, трубах). При наявності враховувалась форма безпліддя та його тривалість. Усі пацієнтки основної та порівняльної груп на передопераційному етапі консультовані терапевтом та за необхідності профільними спеціалістами.

Було модифіковано та впроваджено анкету для оцінки тазового болю, дана анкета була розроблена з метою впровадження ефективного інструмента,

орієнтованого на пацієнта, для оцінювання клінічних проявів ендометріозу, вибору оптимальної тактики введення пацієнок з ендометріозом, а також з метою порівняння ефективності хірургічного та медикаментозного лікування, а також їх поєднання.

Під час первинного огляду кожна пацієнтка основної та порівняльної груп, яка погодилась прийняти участь в дослідженні, заповнювала анкету оцінки тазового болю. Критеріями включення пацієнок у дослідження були: репродуктивний вік пацієнок, наявність безпліддя нез'ясованої етіології, відсутність органічної патології за даними допоміжних методів діагностики, хронічний тазовий біль, погіршення якості життя. Критеріями виключення були: менопауза, злякисні новоутворення, інша гінекологічна патологія (лейоміома тіла матки, генітальний пролапс), наявність оперативних втручань на органах малого тазу (резекції глибокого інфільтративного ендометріозу).

Під час анкетування кожна пацієнтка вказувала: ПІБ, дату народження та контактний номер телефону, інформаційні деталі (зріст та вагу). Анкета для оцінки тазового болю була розподілена на 6 основних блоків, що включали оцінку клінічних проявів ендометріозу за 6 місяців до первинного огляду, до них відносились: загальні питання стосовно тазового болю, інформація стосовно роботи кишечника та сечового міхура, медична терапія, оцінка репродуктивної функції, оперативні втручання з приводу ендометріозу. Також дана анкета включала 2 додаткових блока запитань, які описували стан здоров'я на момент первинного огляду.

Перший блок вміщує 8 питань, які відображають симптоматику тазового болю впродовж нормального менструального циклу. Кожній пацієнтці пропонувалась відповідь: так або ні на запропоновані питання, якщо відповідь була так, то пропонувалось оцінити відповідно до ступеня прояву симптомів, де: 0 – відсутність болю, 1 - 4 – легка біль, 5-7 – помірна біль, 8-10 – нестерпна біль.

Другий блок включає 5 питань стосовно роботи кишечника та сечового міхура, а саме: відчуття неповного спорожнення кишечника, запори, наявність прожилок крові у калі під час менструацій, відчуття неповного спорожнення сечового міхура та наявність крові у сечі під час менструації. На даний блок питань кожній пацієнтці

пропонувались наступні варіанти відповідей: ніколи, дуже рідко, дуже часто та постійно.

Третій блок вміщує 3 питання, які стосуються медичної терапії. Усім пацієнткам, які приймали участь в дослідженні пропонувалось дати відповідь: так або ні стосовно прийому комбінованих оральних контрацептивів, наявності внутрішньоматкової спіралі або інших гормональних препаратів з можливістю вказати інший гормональний препарат.

Четвертий блок питань відображає репродуктивну функцію досліджуваних пацієнок та нараховує 2 питання, які дозволяють оцінити наявність безпліддя, його тип та тривалість.

П'ятий блок розподілений на 2 питання, які відображають потребу в прийомі та тип знеболюючих препаратів у пацієнок, які приймали участь в дослідженні. Під певним типом знеболюючих препаратів пацієнткам пропонувалось надати відповідь: так або ні, а також обрати один з найбільш часто вживаних знеболювальних.

У шостому блоці питань, досліджуваним пацієнткам пропонувалось відповісти: так або ні, стосовно перенесених оперативних втручань з приводу ендометріозу та оперативних втручань на яєчниках.

До додаткових блоків відносяться запитання впливу на якість життя та загальне самопочуття, клінічних проявів ендометріозу на момент первинного огляду досліджуваних пацієнок. Усім досліджуваним пацієнткам пропонувалось поставити лінію на шкалі від 1 до 100 у відповідності до власних відчуттів. Градація шкали відповідає: 100 - найкращий стан здоров'я, який можливо уявити та 0 – найгірший стан здоров'я. Також пацієнткам пропонувалось відповісти на 4 запитання, які описували стан здоров'я на момент огляду, що включали в себе оцінку: звичайної діяльності, болю або дискомфорту, відчуття тривоги або депресії, якість самообслуговування. *Анкета для оцінки хронічного тазового болю додається (додаток Б1).*

З метою порівняння ефективності медикаментозного, хірургічного лікування, а також їх поєднання, усім пацієнткам основної групи пропонувалось повторне

заповнення анкети для оцінки тазового болю через 6 місяців після відповідного лікування.

2.2.2. Ультразвукова діагностика органів малого тазу.

До планового оперативного втручання всім пацієнтам проводилося ультразвукове дослідження для визначення розповсюдження ендометріозу. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу виконувалось всім пацієнткам основної та порівняльної груп, на апараті експертного класу «Mindray Resona R-9». Усі дослідження виконувались методом трансвагінального УЗД при спорожненому сечовому міхурі на 5-7 день менструального циклу. Дослідження проводилось у позиції пацієнтки лежачи на спині, ноги зігнуті в колінах, трансвагінальний датчик вводився у піхву, попередньо наносився ехопрозорий гель, датчик поміщався в презерватив. Під час виконання ультразвукового дослідження згідно протоколу ультразвукового дослідження, визначали положення тіла матки, візуалізували тіло матки у двох площинах: поздовжній – для визначення довжини та товщини, поперечній – для визначення ширини (розміри тіла матки зазначались у міліметрах), виконувалась оцінка форми тіла матки, визначалась структура і товщина ендометрію та міометрію, визначали розміри шийки матки.

Визначалась локалізація та положення яєчників, оцінювалась рухливість, фолікулярний апарат, наявність патологічних утворень, визначався об'єм яєчників за формулою:

(2.1)

$$\text{Об'єм: } \frac{\text{Довжина} \times \text{Ширина} \times \text{Товщина}}{2}$$

Під час виконання ультразвукового обстеження до уваги приймалися наступні характерні для ендометріозу УЗД-ознаки: для перитонеального ендометріозу – дрібні гіперехогенні включення, потовщення очеревини, наявність рідини в дугласовому просторі, глибокий інфільтративний ендометріоз – гіпоехогенні вузли з нерівними контурами в нетипових місцях (очеревина, дугласовий простір, на стінках кишечника, сечового міхура), потовщення крижово-маткових зв'язок, фіксація яєчників позаду

матки, деформація стінки кишківника з потовщенням та зниженням рухливості, аденоміоз – асиметричне потовщення стінок матки, розмитість меж між ендометрієм і міометрієм, кістозні включення в міометрії, гетерогенна структура міометрія з дрібними гіпоехогенними вогнищами, збільшення матки без чіткої фіброматозної капсули.

2.2.3.Визначення прогестерону у сироватці крові.

З метою оцінки рівня гормонів (прогестерону) в крові пацієнткам дослідних груп проводилося визначення рівня прогестерону в крові, що в подальшому мало вирішальне значення для розробки диференційованої терапії (табл.2.5). Визначення прогестерону сироватки крові проводилось методом імуноферментного аналізу (ІФА). Принцип кількісного визначення прогестерону у сироватці крові базується на специфічній взаємодії антитіл з прогестероном з подальшою ферментативною реакцією, яка дає кольоровий сигнал, що пропорційний кількості гормону в досліджуваному зразку.

Таблиця 2.5

Показники нормального рівня прогестерону в залежності від віку пацієнток

Вік/ Фаза менструального циклу	Норма прогестерону (нг/мл)
Дівчатка до 9 років	0,03 – 0,35
Фолікулярна фаза	0,31 – 1,52
Овуляторна фаза	0,2 – 3,0
Лютеїнова фаза	5,16 – 18,56
Постменопауза	<0,08 – 0,78
1-й триместр вагітності	11,0 – 44,3
2-й триместр вагітності	25,4 – 83,3
3-й триместр вагітності	58,7 – 214,0

Принцип методу. Забір крові виконувався під час фолікулярної фази менструального циклу, натщесерце, голкою для внутрішньовенних ін'єкцій діаметром 21G із ліктьової вени хворої забирали 2-3 мл венозної крові. Сироватку крові відокремлювали від еритроцитів методом центрифугування протягом 10 хв при 3000 об/хв. Досліджувану сироватку крові хворої, кон'югат (прогестерон попередньо мічений пероксидазою хрона) та кролячий антипрогестерон вносили у лунку планшета, вкриту іммобілізованими козячими анти-кролячими антитілами. Мічений пероксидазою хрона прогестерон конкурував з ендogenous прогестероном за фіксовану кількість сайтів зв'язування антипрогестерону. Кількість кон'югату поступово зменшувалась зі паралельним збільшенням концентрації прогестерону в досліджуваному зразку. Після промивання видаляли незв'язані компоненти та додавали субстрат ферменту, що призводило до каталізації ферментом та зміни кольору до жовтого відтінку досліджуваного зразка. Інтенсивність забарвлення вимірювали методом спектрофотометрії при довжині хвилі 450 нм. Концентрацію прогестерону визначали за калібрувальною кривою, побудованою за стандартними з відомими концентраціями гормону.

Одиницею виміру був нанограм на мілілітр (нг/мл). Референтні значення норми для прогестерону в крові складали (в залежності від фази менструального циклу): в фазі фолікулярна – 0.15 - 1.4 нг/мл, фаза овуляції – 0.8 – 3.0 нг/мл, фаза жовтого тіла – 1.7 – 27.0 нг/мл, постменопауза <0.5 нг/мл.

2.2.4. Методи хірургічного лікування пацієнтів дослідних груп.

Усім пацієнтам основної та порівняльної груп проводилось оперативне лікування, надавалась перевага лапароскопічному доступу. В залежності від наявності проявів ендометріозу пацієнткам проводилось діагностична лапароскопія або виконувалось оперативне лікування в необхідному обсязі. Лапароскопія виконувалась з використанням медичного забезпечення фірми «Karl Storz» (Німеччина).

Підготовка пацієнток до оперативного втручання здійснювалась з дотриманням чіткої послідовності. На передопераційному етапі відбувався збір анамнезу,

проводилась оцінка показів та протипоказів та визначався передбачуваний об'єм оперативного втручання. Проводилась оцінка передопераційних обстежень, що включали стандартне обстеження до оперативного лікування. Пацієнтка розташовувалась на операційному столі у положенні Тренделенбурга (з нахилом вниз верхньої частини тіла). Через сантиметровий розріз у ділянці пупка вводився 10 мм троакар, черевна порожнина заповнювалась вуглекислим газом, створювався пневмоперитонеум до показників 12 мм.рт.ст. Вводилась оптична камера, послідовно оглядалось: місце введення першого троакара, виконувалась візуальна оцінка передньо-маткового простору, матки, яєчників, маткових труб, парієтальної очеревини, кишківника. Під контролем оптики через передню черевну стінку вводились додаткові 5 мм троакари. Виконувався детальний огляд черевної порожнини та малого тазу з метою візуалізації видимих вогнищ ендометріюїдних гетеротопій (перитонеальні, глибокі інфільтративні форми ендометріозу). Наступним етапом виконувалось дисекція та резекція уражених тканин ендометріозом за запропонованою нами методикою, що полягала у використанні ультразвукового скальпеля (ETHICON), що дозволяло мінімізувати нагрівання тканин (температура ~100 C). Дана методика хірургічного лікування ендометріозу мінімізує ризик термічного ураження нервових сплеть. При візуалізації вогнищ глибокого інфільтративного ендометріозу додатково виконувалась методика перитонеотомії у межах здорових тканин. Контроль гемостазу здійснювався за допомогою біполярної коагуляції з хірургічної станції ERBE VIO потужністю 40 ват. Висічені вогнища ендометріюїдних гетеротопій евакуювались з черевної порожнини. Набраний матеріал направлявся на гістологічне дослідження.

Пацієнткам групи порівняння, у яких відмічалась відсутність видимих вогнищ ендометріюїдних гетеротопій виконувалась прицільна біопсія парієтальної очеревини із найбільш типових місць розташування ендометріозу за вище описаною методикою.

Опис візуалізованих та хірургічно висічених вогнищ ендометріозу здійснювався згідно існуючої класифікації Enzian 2021.

Класифікація Enzian дозволяла більш детально описати локалізацію та поширеність ендометріозу, поділити ураження на основні зони та ідентифікувати їх за літерами P, O, T, A, B, C та F, ступенем важкості ураження ендометріозу, що позначається цифрами (де 1 - <3 см, 2 – 3-7 см, 3 - >7 см, оцінювалась сума всіх уражень). Опис уражень відбувався у відповідній послідовності: де P – описував всі перитонеальні ураження, інвазія ендометріозу складала <5 мм, O – ендометріоми та інфільтруючі поверхневі вогнища ендометріозу (>5 мм), опис лівого та правого яєчника розділявся косою рисою (/), T – стан маткових труб описувався у відповідності ступеня важкості ендометріозу, спайок, почергово описувалась ліва та права маткова труба, що розділялось косою рисою (/), прохідність маткових труб позначалась «+» та «-» відповідно, відсутність маткових труб або неможливість їхньої візуалізації позначалась «m» та «x», A – описувалась наявність глибокого інфільтративного ендометріозу локалізованого у ректовагінальному просторі, піхві та ректоцервікальній ділянці (A1 - < 1 см, A2 – 1-3 см, A3 - >3см), B – описувались залученні до патологічного процесу кардинальні зв'язки, бічні стінки малого тазу, розподіл відбувався у відповідності до сторони ураження та позначався косою рисою (\), (B1 - < 1 см, B2 – 1-3 см, B3 - >3см), C – використовувався для оцінки ураження в передній стінці прямої кишки (C1 - < 1 см, C2 – 1-3 см, C3 - >3см), F – описувалась наявність аденоміозу та глибокого інфільтративного ендометріозу інших локалізацій (сечовий міхур, кишка, діафрагма).

Обстеження та підготовка до операції проводилися на основі загальноприйнятих вимог (наказ МОЗ України No 503 від 28.12.2002).

2.2.5.Методи патогістологічного дослідження.

Для виконання поставленої мети нами було проведено проспективне патогістологічне дослідження біоптатів парієтальної очеревини 100 пацієнток. Забір матеріалу для морфологічних досліджень проводили згідно стандартних вимог для виготовлення гістологічних препаратів. Клінічні діагнози й відповідні гістологічні висновки досліджуваного матеріалу зафіксовані в журналах реєстрації гістологічних

досліджень гістологічної лабораторії КНП "Центральна міська клінічна лікарня" Чернівецької міської ради.

Висіченні ендометріюїдні вогнища та тканини парієтальної очеревини збирали під час лапароскопії у пацієнок з перитоніальним ендометріозом та без проявів даного захворювання. Матеріал фіксували 24 години у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну, проводили етанолову дегідратацію та парафінову заливку при температурі 540С (для збереження параметрів ядра). На санному мікротомі МС-2 робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм.

Загальні та спеціальні гістохімічні методи дослідження

Після депарафінізації зрізів застосовували наступні методи забарвлення: гематоксиліном-еозином загальноприйнятим методом з використанням готових розчинів гематоксиліну Харріса та 0,5 %-го спиртового розчину еозину (з оглядовою метою для загальної оцінки стану досліджуваних тканин та ідентифікації необхідного патологічного процесу) та пікрофуксином за van Gieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта (для візуалізації волокон сполучної тканини, з'ясування ступеня розвитку склеропластичних процесів) [6]. При постановці гістохімічних реакцій дотримувалися стандартизації протоколу методики для всіх зрізів. Виконували негативні та позитивні контролю.

Імуногістохімічні методи дослідження

Імуногістохімічне дослідження рецепторів прогестерону, його ізоформи PR-A та PR-B проводили стрептавідин-біотин-пероксидазним методом на серійних парафінових зрізах товщиною 5 мкм за допомогою моноклональних антитіл (фірма «ДАКО») із попереднім високотемпературним демаскуванням антигенів у тканинах шляхом кип'ятіння в 0,01 М цитратному буфері під тиском. Далі зрізи інкубували з нормальною неімунною сироваткою, первинними (специфічними) антитілами, вторинними біотинілованими антитілами і зі стрептавідинбіотин-пероксидазним комплексом. Виявлення пероксидази проводили за допомогою діаміно-бензидину (фірма «ДАКО»). Прояв реакції контролювали під мікроскопом протягом 3 хв із наступним промиванням у дистильованій воді, фарбуванням гематоксиліном Майєра.

Дегідратація і включення в бальзам виконували відповідно до загальноприйнятих принципів [140].

Морфометричні методи дослідження

З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних та імуногістохімічних препаратах. Для цього спочатку отримували цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів за допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 300 Trino Plan LED (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ при використанні різних об'єктивів мікроскопа залежно від цілей аналізу (окуляр 10 х, об'єктив 10 х – 20 х – 40 х). Отримані цифрові копії зображення аналізували за допомогою ліцензійної копії комп'ютерної програми Image J (1.48, W. Rasband, National Institutes of Health, USA) відповідно до поставленої мети. Ми використали застосунок (плагін) ІНС Profiler з режимом цитоплазматичного зафарбування для об'єктивізації даних із зображень та їх кваліфікації [244].

З метою об'єктивізації даних гістологічного дослідження проводили морфометричні вимірювання характеристик тканин на отриманих мікрофотографіях.

До характеристик, які підлягали вимірюванню належали:

- товщина залозистого шару клітин;
- площа ядерної ділянки клітин залозистого епітелію;
- товщина секреторної частини клітин залозистого епітелію.

Також визначали денситометричну густину ядер залозистого епітелію та денситометричну густину клітини взагалом. Оптичну густину гістохімічного забарвлення вимірювали у відносних одиницях оптичної густини в діапазоні від 0 – відсутність забарвлення, абсолютна прозорість, до 1 – максимальне забарвлення, абсолютна непрозорість, на підставі логарифмічних перетворень величини яскравості у градаціях від 0 до 255.

Позитивним результатом дослідження рецепторів прогестерону вважали специфічне забарвлення ядер у коричневий колір. Кількісну оцінку ступеня експресії рецепторів прогестерону проводили за системою Hystochemical score (H-score). Система підрахунку проводилася за інтенсивністю імуногістохімічного забарвлення,

що оцінюється за 3-бальною шкалою і відсотком забарвлених клітин. Підрахунок проводили в трьох когортах по 100 клітин у різних полях зору об'єктивом $\times 40$. Інтенсивність забарвлення оцінювали таким чином: 0 – немає фарбування, 1 – слабе фарбування, 2 – помірне і 3 – сильне фарбування. Формула підрахунку:

$$H \text{ score} = \sum P_i \times i \quad (2.2)$$

де P_i – відсоток клітин, забарвлених із різною інтенсивністю, i – інтенсивність фарбування, виражена в балах від 0 до 3. Про ступінь експресії рецепторів прогестерону судили за результатами H-score: 0–80 – низький, 81-100 помірний, 101 і більше – високий.

Для визначення співвідношення ізоформ прогестеронових рецепторів PR-A до PR-B розраховувався показник оптичної щільності імуногістохімічних зображень. Зображення були кваліфіковані як високопозитивні, позитивні, низькопозитивні та негативні з вказанням відсотку відповідних клітин. Як результат кваліфікації нами був розрахований показник оптичної щільності імуногістохімічних зображень (оптична щільність ІГХ), розрахований за допомогою наступної формули [162]:

(2.3)

$$\text{Оптична щільність ІГХ} = (\text{відсоток високо-позитивних клітин} \cdot 4 + \text{відсоток позитивних клітин} \cdot 3 + \text{відсоток низько-позитивних клітин} \cdot 2 + \text{відсоток негативних клітин} \cdot 1) / 100$$

У випадку коли у полях зору спостерігалися лише поодинокі зафарбовані клітини при імуногістохімічному дослідженні ми застосовували метод прямого підрахунку зафарбованих клітин та порівнювали їхню кількість при статистичній обробці [239].

2.2.6. Статистичні методи обробки результатів.

Для статистичної обробки отриманих даних використовували стандартні методи описової і варіаційної статистики з застосуванням лінійного регресійного аналізу. Як достовірний критерій розходжень розглядали $p < 0,05$. Характер кореляційних зв'язків представляли по коефіцієнту кореляції, що розраховується.

Статистична обробка матеріалів проводилася на персональному комп'ютері з процесором Intel Pentium-III, у середовищі Windows 2000, з використанням прикладних статистичних пакетів "Statistica 5.5", а також статистичних функцій програми MS Excel 2000

РОЗДІЛ 3

ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ, ЧАСТОТА, ХАРАКТЕР КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ НА ЕНДОМЕТРІОЗ

3.1. Клінічний перебіг ендометріозу у обстежених пацієнтів на основі зібраних анамнестичних даних.

Нами було модифіковано та впроваджено анкету для оцінки тазового болю. Дана анкета була модифікована з метою впровадження ефективного інструмента, орієнтованого на пацієнта, для оцінювання клінічних проявів ендометріозу, вибору оптимальної тактики введення пацієнок з ендометріозом, а також з метою порівняння ефективності хірургічного та медикаментозного лікування, а також їх поєднання.

Під час первинного огляду кожна пацієнтка основної та порівняльної груп, яка погодилась прийняти участь в дослідженні, заповнювала анкету оцінки тазового болю. Критеріями включення пацієнок у дослідження були: репродуктивний вік пацієнок, наявність безпліддя нез'ясованої етіології, відсутність органічної патології за даними допоміжних методів діагностики, хронічний тазовий біль, погіршення якості життя. Критеріями виключення були: менопауза, злоякісні новоутворення, інша гінекологічна патологія (лейоміома тіла матки, генітальний пролапс), наявність оперативних втручань на органах малого тазу (резекції глибокого інфільтративного ендометріозу).

Під час анкетування кожна пацієнтка вказувала: ПІБ, дату народження та контактний номер телефону, інформаційні деталі (зріст та вагу). Анкета для оцінки тазового болю, була розподілена на 6 основних блоків, що включали оцінку клінічних проявів ендометріозу, до них відносились: загальні питання стосовно тазового болю, інформація стосовно роботи кишечника та сечового міхура, медична терапія, оцінка репродуктивної функції, оперативні втручання з приводу ендометріозу. Також, дана анкета включала 2 додаткових блока запитань, які описували стан здоров'я на момент первинного огляду.

Основну групи склали 50 пацієнтів із безпліддям та клінічними проявами ендометріозу, яким було проведено оперативне втручання в об'ємі: лапароскопії,

висічення видимих вогнищ ендометріюїдних гетеротопій. Групу порівняння склали 50 пацієнтів із безпліддям без яскраво виражених клінічних проявів ендометріозу, яким також було проведено оперативне втручання у об'ємі: діагностичної лапароскопії із прицільною біопсією парієтальної очеревини у найбільш типових місцях локалізації ендометріозу.

Середній вік пацієнтів основної групи складав $30,88 \pm 0,7$ та групи порівняння $27,02 \pm 0,5$. Усі залучені до дослідження пацієнтки відповідали критерію наявності безпліддя нез'ясованого генезу. У основній групі первинне безпліддя діагностовано у 37 (74%) пацієток, вторинне – у 13 (26%), у групі порівняння відповідно у 35 (70%) та 15 (30%) пацієток.

Оцінка отриманих результатів проводилась у відповідності до розподілених блоків питань, так перший блок складався із 8 окремих запитань та стосувався різних типів болю. Оцінка результатів першого блоку питань у пацієнтів основної групи показала (рис. 3.1), що предменструальний біль спостерігався у 30 (60%) пацієнтів (легкий біль - 17 (34%), помірний – 10 (20%) та нестерпний біль – 3 (6%)), болючі менструації зустрічались у 44 (88%) (легкий біль - 6 (12%), помірний біль – 24 (48%), нестерпна біль – 14 (28%)), скарги на нерегулярний тазовий біль висловлювали 35 (70%) пацієнтів, де легкий біль – 20 (40%), помірний біль – 12 (24%) та нестерпна біль – 3 (6%), диспареунія спостерігалась у 44 (88%) – легкий біль – 10 (20%), помірний біль – 29 (58%), нестерпна біль – 5 (10%).

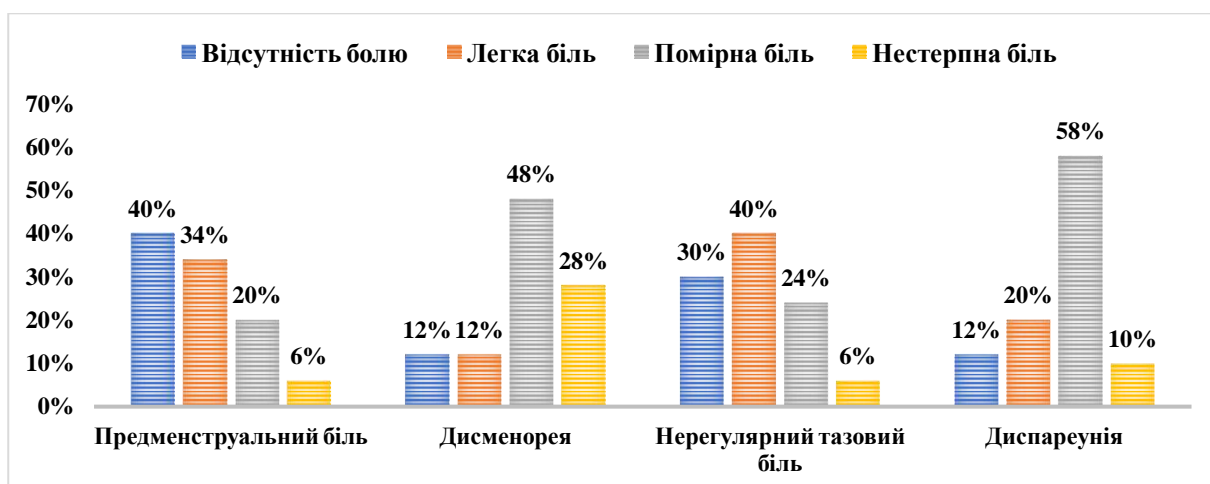


Рисунок 3.1. Розподіл типів та інтенсивності больового синдрому у пацієток основної групи (за результатами опитуванн 1-4 питання).

Порушення акту дефекації та больовий синдром спостерігався у 10 (20%) пацієнтів, де легкий біль - 7 (14%) та помірний біль 3 (6%), біль у поперековій ділянці, під час менструальних виділень відмічали 32 (64%) пацієнти, де легкий біль – 28 (56%) та помірний біль – 4 (8%), у 7 (14%) пацієнтів спостерігалось порушення функцій сечовидільної системи у вигляді болю під час сечовипускання, де легкий біль – 5 (10%) та помірний біль – 2 (4 %), також у частини обстежуваних пацієнтів 15 (30%), було виявлено скарги на важкість під час сечовипускання у 15 (30%) пацієнтів, де легка біль – 12 (24%) та помірний біль у 3 (6%) (рис 3.2).

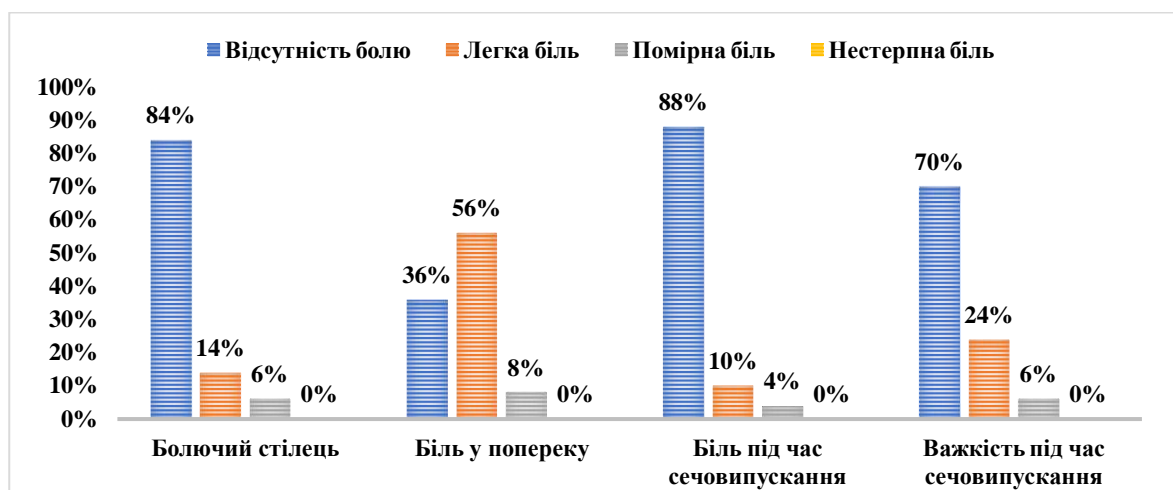


Рисунок 3.2. Розподіл типів та інтенсивності больового синдрому у пацієток основної групи (за результатами опитуванн 5-8 питання).

Кров'яністі виділення темно-коричневого характеру у міжменструальний період спостерігалися у 48 (96%) пацієнтів основної групи дослідження.

За даними проведеного опитування у пацієнтів групи порівняння (рис. 3.3) було виявлено, що предменструальний біль відмічали 16 (32%) пацієнтів, переважали скарги на легкий предменструальний біль 16 (32%), помірний та нестерпний біль не визначався.

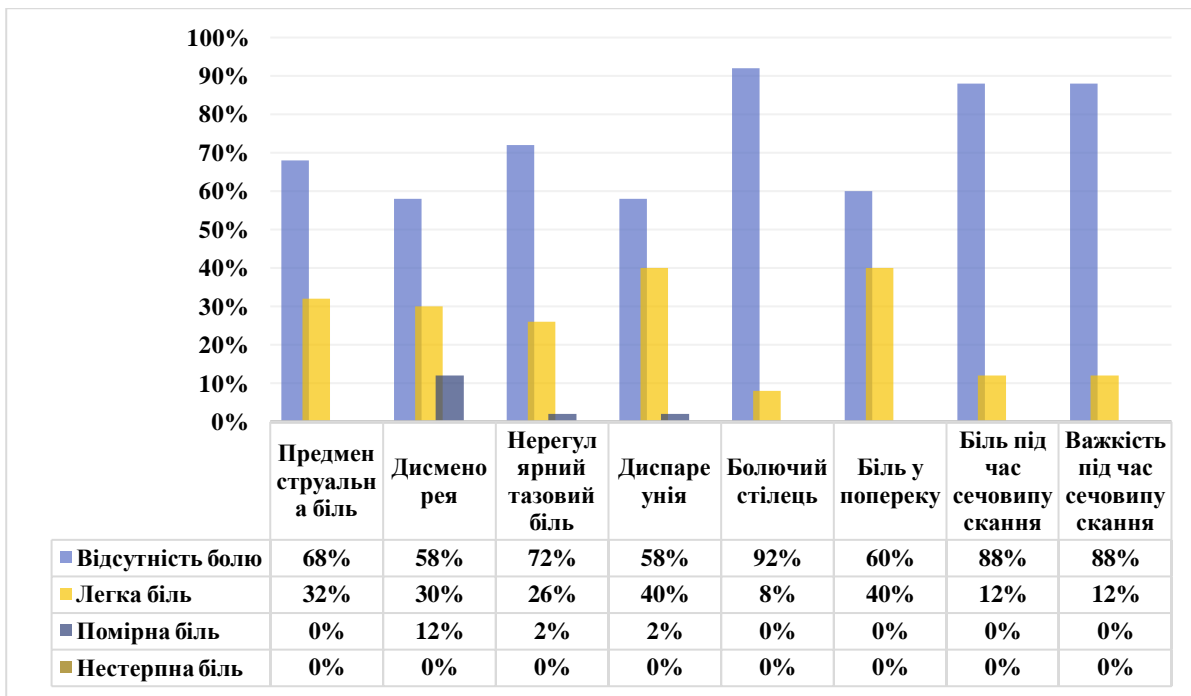


Рисунок 3.3. Характеристика болю при ендометріозі пацієток групи порівняння.

Скарги на болючі менструації було виявлено у 21 (42%) пацієтки, де легкий біль – 15 (30%), помірний біль – 6 (12%), нерегулярний тазовий біль впродовж менструального циклу відмічали 14 (28%), переважно було виявлено легкий біль, який зустрічався у 13 (26%) пацієнтів та помірний біль - 1 (2%) відповідно. Диспареунія у пацієнтів групи порівняння спостерігалась у 21 (42%) пацієнтів, де легка біль – 20 (40%) та помірний біль – 1 (2%). Легкий біль у поперековій ділянці було виявлено у 20 (40%) пацієнтів групи порівняння. Наявність кров'янистих виділень темно-коричневого характеру у міжменструальний період спостерігалась у 5 (10%) пацієнтів. Порушень функцій сечового міхура (біль під час сечовипускання та відчуття важкості сечовипускання), а також порушень функцій роботи кишечника (болючий стілець під час менструацій) за даними проведеного анкетування у пацієнтів не виявлено.

Порівняльна характеристика показників больового синдрому в основній та порівняльній групах наведена у таблиці 3.1.

Оцінка характеру болю у обстежених пацієнтів

Досліджувана ознака	Група обстежених жінок	
	Основна група	Група порівняння
Предменструальний біль, %	30 (60%)	16 (32%)
Легкий біль,%	17 (34%)	16 (32%)
Помірний біль,%	10 (20%)	-
Нестерпний біль,%	3 (6%)	-
Менструальна біль (болючі менструації), %	44 (88%)	21 (42%)
Легкий біль,%	6 (12%)	15 (30%)
Помірний біль,%	24 (48%)	6 (12%)
Нестерпний біль,%	14 (28%)	-
Нерегулярний тазовий біль (біль впродовж місяця), %	35 (70%)	14 (28%)
Легкий біль,%	20 (40%)	13 (26%)
Помірний біль,%	12 (24%)	1 (2%)
Нестерпний біль,%	3 (6%)	-
Біль під час статевого життя (диспареунія), %	44 (88%)	21 (42%)
Легкий біль,%	10 (20%)	20 (40%)
Помірний біль,%	29 (58%)	1 (2%)
Нестерпний біль,%	5 (10%)	

Продовження таблиці 3.1

Болючий стілець (під час менструацій), %	10 (20%)	-
Легкий біль,%	7 (14%)	-
Помірний біль,%	3 (6%)	-
Нестерпний біль,%	-	-
Біль у поперековій ділянці, %	32 (64%)	20 (40%)
Легкий біль,%	28 (56%)	20 (40%)
Помірний біль,%	4 (8%)	-
Нестерпний біль,%	-	-
Біль у сечовому міхурі, %	7 (14%)	-
Легкий біль,%	5 (10%)	-
Помірний біль,%	2 (4%)	-
Нестерпний біль,%	-	-
Важкість під час спорожнення сечового міхура, %	15 (30%)	-
Легкий біль,%	12 (24%)	-
Помірний біль,%	3 (6%)	-
Нестерпний біль,%	-	-
Міжменструальні кров'янисті виділення, %	48 (96%)	5 (10%)

У першому блоці питань анкети для оцінки хронічного тазового болю, між основною групою та групою порівняння проводився статистичний аналіз частоти клінічних симптомів із використанням χ -критерію Пірсона, встановив наявність достовірних відмінностей за більшістю досліджуваних показників ($p < 0,05$). Предменструальний біль ($\chi = 6,80$; $p = 0,0091$), менструальний біль (дисменорея)

($x=21,27$; $p < 0,0001$), нерегулярний тазовий біль ($x=16,01$; $p=0,0001$), біль під час статевого життя (диспареунія) ($x=21,27$; $p < 0,0001$), болючий стілець під час менструацій ($x=9,00$; $p=0,0027$), біль у поперековій ділянці ($x=4,85$; $p=0,0277$), біль у сечовому міхурі ($x=5,53$; $p=0,0187$), важкість при сечовипусканні ($x=15,37$; $p=0,0001$). Найбільш значущою відмінністю були міжменструальні кров'янисті виділення, які реєструвалися у пацієток основної групи істотно частіше ($x=70,81$; $p < 0,0001$).

Отримані результати свідчать про те, що клінічні симптоми, пов'язані з больовими та вегетативними проявами, суттєво частіше трапляються у пацієток з ендометріозом, що підкреслює високу чутливість і діагностичну цінність запропонованої анкети для виявлення больового синдрому та супутніх клінічних проявів.

Другий блок питань проведеного анкетування стосувався оцінки функціональних особливостей кишечника та сечового міхура на основі отриманих клініко-анамнестичних даних. Цей блок вміщує 5 питань, оцінка проводилась відносно ступеня прояву симптомів.

При проведенні оцінки питань другого блоку, нами було виявлено, що у пацієтів основної групи переважали наступні функціональні порушення (рис. 3.4): закрепи зустрічалась у 31 (62%) пацієтів, де дуже рідко наявність закрепів відмічалось у 17 (34%) та дуже часто у 14 (28%), відчуття неповного спорожнення кишечника спостерігалось у 13 (26%) пацієтів, де дуже рідко 10 (20%) та дуже часто 3 (6%). Варто зазначити, що у пацієтів основної та порівняльної груп нами не було виявлено наявності крові у калі та крові у сечі під час менструальних виділень, що свідчить про здатність ендометріозу проникати у м'язовий шар кишечника та сечового міхура, залучати навколишні структури без ураження слизової оболонки кишечника та сечового міхура. Водночас, прогностичну значущість вище перерахованих симптомів не слід недооцінювати, оскільки наявність крові у калі та сечі може вимагати диференційної діагностики з метою виключення супутньої патології. Відчуття неповного спорожнення сечового міхура спостерігалось у 22 (44%) пацієтів, де дуже рідко – 18 (36%) та дуже часто у 4 (8%).

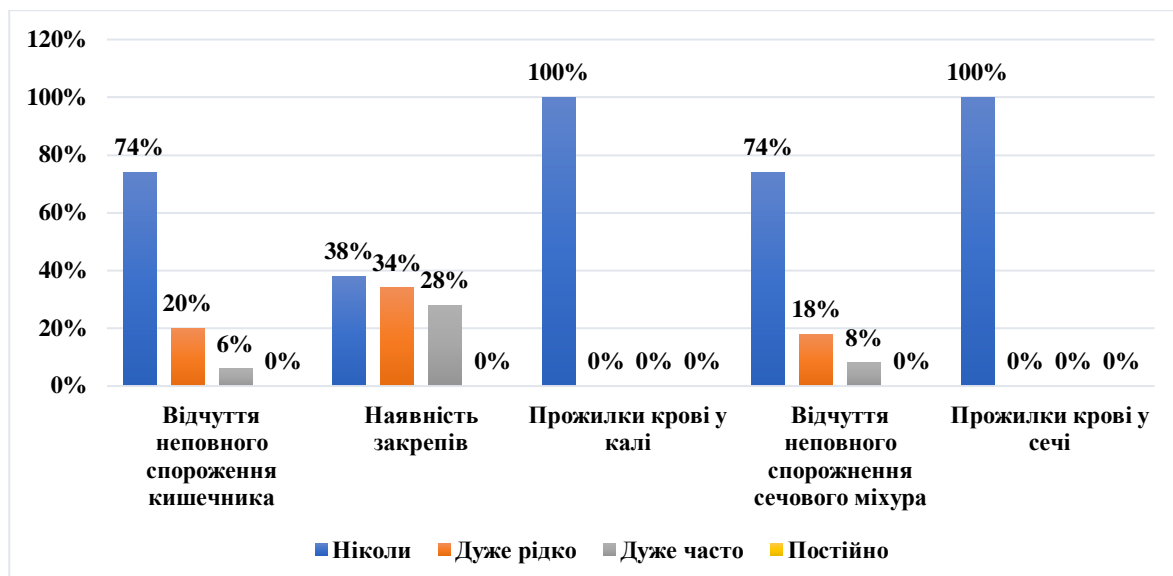


Рисунок 3.4. Інформація стосовно функціонування кишечника та сечового міхура

Під час проведення оцінки результатів анкетування пацієнтів групи порівняння нами було виявлено: наявність прожилків крові у калі та сечі серед обстежених пацієнтів не спостерігалось. У 9 (18%) пацієнтів групи порівняння нами було виявлено відчуття неповного спороження кишечника та у 7 (14%) відмічалось відчуття неповного спороження сечового міхура, наявність закрепів спостерігалось у 5 (10%) пацієнтів (рис. 3.5).

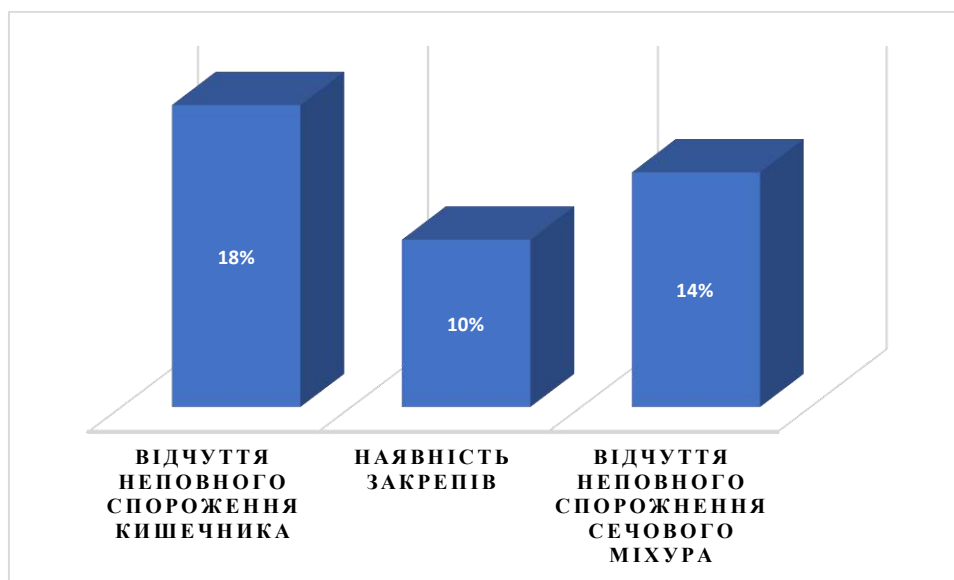


Рисунок 3.5. Показники функціонування кишечника та сечового міхура у пацієнтів групи порівняння.

Наявність клінічних проявів ураження кишківника у обстежених пацієнтів

Досліджувана ознака	Група обстежених жінок	
	Основна група	Група порівняння
Відчуття неповного спорожнення кишечника, %	13 (26%)	9 (18%)
Дуже рідко,%	10 (20%)	9 (18%)
Дуже часто,%	3 (6%)	-
Постійно,%	-	-
Наявність закрепів, %	31 (62%)	5 (10%)
Дуже рідко,%	17 (34%)	5 (10%)
Дуже часто,%	14 (28%)	-
Постійно,%	-	-
Прожилки кров у калі під час менструацій, %	-	-
Дуже рідко,%	-	-
Дуже часто,%	-	-
Постійно,%	-	-
Відчуття неповного спорожнення сечового міхура, %	22 (44%)	7 (14%)
Дуже рідко,%	18 (36%)	7 (14%)
Дуже часто,%	4 (8%)	-
Постійно,%	-	-
Прожилки крові у сечі пі час менструацій, %	-	-
Дуже рідко,%	-	-
Дуже часто,%	-	-
Постійно,%	-	-

При статистичному аналізі другого блоку питань було встановлено, що найбільш частою скаргою серед пацієток основної групи були закрепи, які спостерігались у 31 (62%) пацієтки, тоді як у групі порівняння цей симптом відзначали лише у 5 (10%) пацієток (табл.3.2), різниця була вискодостовірною ($\chi=31,8$; $p<0,001$). Відчуття неповного спорожнення сечового міхура також частіше зустрічалась у основній групі – 22 (44%) проти 7 (14%) у групі порівняння, що супроводжувалось статистично значущою різницею ($\chi=11,3$; $p=0,0008$). Водночас симптом «відчуття неповного спорожнення кишечника» реєструвався у 13 (26%) пацієток основної групи та 9 (18%) жінок групи порівняння, відмінність за цим показником була статистично незначущою ($\chi=1,03$; $p=0,31$). Ознак прожилок крові у калі чи сечі під час менструацій у жодної з пацієток обох груп не відмічалось, тому статистичний аналіз не виконувався.

Отримані результати свідчать, що ураження кишечника та сечового міхура є значно більш характерними для пацієток основної групи, особливо щодо закрепів та відчуття неповного спорожнення кишечника. Це підкреслює імовірну асоціацію цих симптомів із наявністю ендометріозу.

Під час оцінки третього блоку питань, який стосувався медичної терапії, нами було виявлено, що комбіновані оральні контрацептиви як метод терапії спрямований на полегшення клінічних проявів ендометріозу, отримувало 39 (78%) пацієнтів основної групи та 13 (26%) пацієнтів групи порівняння (табл.3.3), але позитивного ефекту від прийому препаратів не було. Сформований розподіл пацієток основної та порівняльної груп подано на рисунку 3.6.



Рисунок 3.6. Застосування комбінованих оральних контрацептивів у пацієток основної та порівняльної груп дослідження.

Слід зазначити, що всім пацієнтам, які приймали участь у дослідженні було рекомендовано відмінити прийом гормональних методів лікування за 6 місяців до проведеного анкетування, що в свою чергу мінімізувало вплив компонентів лікарських засобів на симптоматику ендометріозу. Інших методів гормонального лікування пацієнти основної та порівняльної груп не отримували.

Таблиця 3.3

Оцінка попередньої терапії у обстежених пацієнтів

Медична терапія	Група обстежених хворих	
	Основна група	Група порівняння
Комбіновані оральні контрацептиви (КОК), %	39 (78%)	13 (26%)
Внутрішньо-маткова спіраль (ВМС «Мірена»), %	-	-
Інші гормональні препарати, %	-	-

Примітка. Завершення прийому гормональних препаратів за 6 місяців до початку обстеження.

Четвертий блок питань стосувався оцінки репродуктивної функції. Нами було встановлено що пацієнтки основної групи страждали непліддям і впродовж останніх 3 років намагались завагітніти без позитивного результату, серед них 37 (74)%

пацієнок страждали на первинне непліддя та 13 (26) % вторинне непліддя відповідно (рис.3.7). У пацієнтів групи порівняння частка первинного непліддя складала - 35 (70%) та вторинне непліддя 15 (30%) відповідно (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Оцінка репродуктивної функції у обстежених пацієнтів

Репродуктивна функція	Група обстежених хворих	
	Основна група	Група порівняння
Первинне непліддя, %	37 (74%)	35 (70%)
Вторинне непліддя,%	13 (26%)	15 (30%)



Рисунок 3.7. Оцінка репродуктивної функції у обстежених пацієнтів за типом непліддя.

Під час оцінки п'ятого блоку питання, в якому відображалися питання застосування протизапальної та знеболюючої терапії пацієнтами основної та порівняльної груп дослідження, нами було встановлено, що прийому аналгетиків з метою знеболення потребували 16 (32%) пацієнтів основної групи та 4 (8%) пацієнта групи порівняння, нестероїдні протизапальні препарати використовували 22 (44%) пацієнтки основної групи та 6 (12%) пацієнтів групи порівняння (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

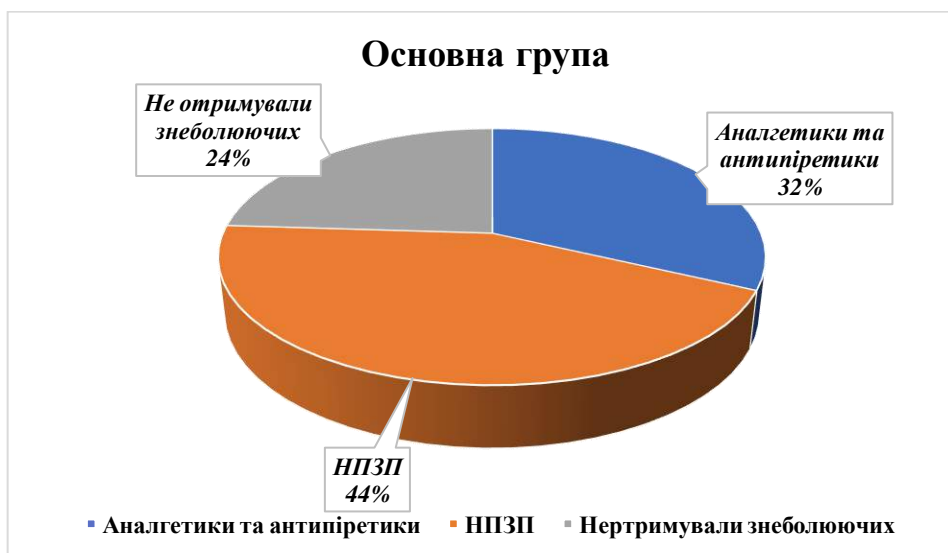
Застосування протизапальної та знеболюючої терапії у обстежених пацієнтів

Медична терапія	Група обстежених хворих	
	Основна група	Група порівняння

Продовження таблиці 3.5

Аналгетики та антипіретики	16 (32%)	4 (8%)
Нестероїдні протизапальні препарати	22 (44%)	6 (12%)

Графічне відображення розподілу застосування знеболюючої терапії у пацієнток основної та порівняльної груп подано на рисунку 3.8 (а, б).



а)



б)

Рисунок 3.8. Структура застосування знеболюючої та протизапальної терапії у пацієнток досліджуваних груп:

а – основна група;

б – група порівняння.

У шостому блоці питань нами було досліджено перенесені оперативні втручання з приводу ендометріозу та оперативні втручання на яєчниках в минулому було встановлено, що пацієнтам основної та порівняльної груп оперативні втручання не виконувались.

Оцінка додаткових блоків питань стосувалась впливу на якість життя та загальне самопочуття, клінічних проявів ендометріозу. Усім досліджуваним пацієнткам основної та порівняльної групи, пропонувалось поставити лінію на шкалі від 1 до 100 у відповідності до власних відчуттів. Слід зазначити, що отримані нами результати оцінки відображаються у середніх значеннях для основної та порівняльної груп та складають: $65\% \pm 8,15\%$ та $87\% \pm 7,15\%$ відповідно. Проведений статистичний аналіз продемонстрував високодостовірну різницю між групами ($t=14,36$; $p<0,0001$), що підтверджує значний вплив на якість життя жінок із клінічними проявами ендометріозу (рис. 3.9).

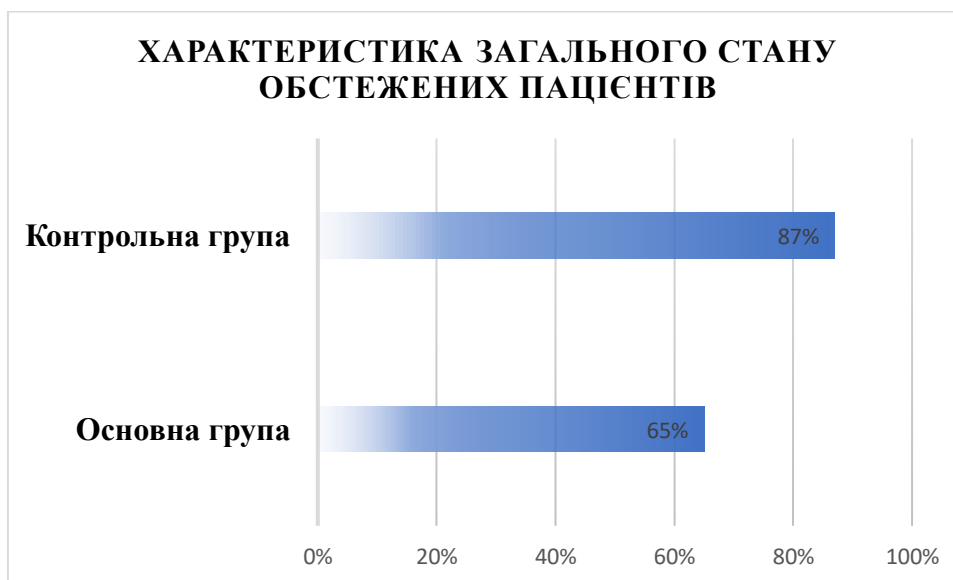


Рисунок 3.9. Оцінка загального стану обстежених пацієнтів

Оцінка додаткових питань відносно загального стану здоров'я пацієнток основної групи показала, що порушення звичайної діяльності відмічали 12 (24%) пацієнток, тоді як у групі порівняння такі скарги були відсутні ($x=11,46$; $p=0,00071$), біль чи дискомфорт різного ступеню інтенсивності зустрічався у 29 (58%) жінок основної групи, у той час як у групі порівняння всі обстежені відзначали повну відсутність болю ($x=38,08$; $p<0,000001$) (табл.3.6). Пацієнтки основної групи

повідомляли про наявність помірної тривоги та депресії, 25% та 50% відповідно, тоді як у групі порівняння такі скарги були відсутні ($\chi=30,72$; $p<0,000001$).

Слід відмітити, що пацієнти групи порівняння не відмічали порушень загального стану здоров'я, які б впливали на втрату звичної діяльності.

Таблиця 3.6

Оцінка загального психосоматичного стану обстежених пацієнтів

Показники загального стану	Група обстежених хворих	
	Основна група	Група порівняння
Звичайна діяльність, %		
Відсутність проблем із виконанням звичних справа, %	38 (76%)	50 (100%)
Деякі проблеми із виконанням звичних справа,%	12 (24%)	-
Неможливість виконувати звичну діяльність, %	-	-
Біль чи дискомфорт, %		
Відсутність болю чи дискомфорту, %	21 (42%)	50 (100%)
Помірний біль чи дискомфорт,%	27 (54%)	-
Сильний біль чи дискомфорт, %	2 (4%)	-
Відчуття тривоги чи депресія, %		
Відсутність тривоги чи депресії, %	25 (50%)	50 (100%)
Помірна тривога чи депресія, %	25 (50%)	-
Сильна тривога чи депресія, %	-	-

Самообслуговування, %		
Відсутність проблем із самообслуговуванням, %	50 (100%)	50 (100%)
Проблеми із вмиванням або одяганням, %		
Неможливість самостійно одітися чи вмитися, %	-	-
	-	-

Отже, отримані результати показали, що пацієнтки основної групи мали суттєво більше порушень у сфері щоденної діяльності, більше психоемоційних навантажень та болю на відміну від групи порівняння. Це свідчить про значний вплив ендометріозу на психосоматичний стан та якість життя пацієнок.

Проаналізувавши отримані результати анкетування пацієнтів основної та порівняльної груп, можна зробити висновок:

1. У хворих на ендометріоз ведучим клінічним симптомом був больовий синдром, який проявлявся легким предменструальним болем (60%), болючими менструаціями (88%) з помірно-вираженим больовим синдромом (48%); нерегулярний тазовий біль (біль впродовж місяця) в 70%, що проявлявся у вигляді легкого болю (40%); під час статевого життя (диспареунія) 88%, біль помірного характеру (58%); біль у поперековій ділянці в 64%; міжменструальні кров'яністі виділення у 96%.

2. У пацієнтів основної групи спостерігалися функціональні порушення зі сторони прямої кишки. Закрепи зустрічались у 34% пацієнтів, відчуття неповного спорожнення кишечника спостерігалось у 26% пацієнтів. У пацієнтів основної та порівняльної груп не було виявлено наявності крові у калі та крові у сечі під час менструальних виділень, що свідчило про здатність ендометріозу проникати у м'язовий шар кишечника та сечового міхура, залучати навколишні структури без ураження слизової оболонки кишечника та сечового міхура.

3. При оцінці попередньої медикаментозної терапії, яку приймали пацієнти з ендометріозом (78%) в амбулаторних умовах, нами було встановлено, що

комбіновані оральні контрацептиви як метод терапії, спрямований на полегшення клінічних проявів ендометріозу у пацієнтів основної групи ефекту не давав: продовжував зберігатися виражений больовий синдром та порушення психосоматичного стану хворих.

4. При оцінці репродуктивної функції, нами було встановлено, що пацієнтки основної групи страждали непліддям і впродовж останніх 3 років намагались завагітніти без позитивного результату, серед них 37 (74)% пацієнток страждали на первинне непліддя та 13 (26) % вторинне непліддя відповідно.

5. Оцінка загального психосоматичного стану стосувалась впливу на якість життя та загальне самопочуття, клінічних проявів ендометріозу. Оцінка загального стану здоров'я пацієнток основної групи показала, що порушення звичайної діяльності відмічали 24% пацієнток, біль чи дискомфорт зустрічався у 58%, відчуття тривоги чи депресія спостерігались у 50% пацієнток. Отримані результати свідчать про вплив ендометріозу на якість життя жінок репродуктивного віку, що спонукає до пошуку нових методів діагностики та розробки диференційованої терапії.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Скапчук ТВ, Каліновська ІВ. Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу. Патологія. 2024;21(1):57-60. doi: [10.14739/2310-1237.2024.1.297162](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.297162)

2. Скапчук ТВ. Клінічна значимість анкети для оцінки тазового болю у хворих ендометріозом. Art of Medicine. 2025;3:84-9. doi: [10.21802/artm.2025.3.35.84](https://doi.org/10.21802/artm.2025.3.35.84)

3. Скапчук ТВ. Генітальний ендометріоз: цінність клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці ендометріозу. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2024 Лис 06-07; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 32.

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ДОСЛІДЖЕНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ЛАПАРОСКОПІЇ

4.1 Лапароскопічна резекція ендометріозу із застосуванням ультразвукового скальпеля.

Хірургічний план для пацієнтів основної та порівняльної груп дослідження розроблявся на основі конкретного стану для кожної обстеженої пацієнтки та включав ступінь вираженості та локалізацію симптомів, пов'язаних з ендометріозом, а також наявність безпліддя та загальний стан здоров'я. Лапароскопічні оперативні втручання виконувались із застосуванням загальної ендотрахеальної анестезії. Після створення лапароскопічного доступу за загальноприйнятою методикою виконувалась ревізія органів малого тазу та черевної порожнини. Під час виконання ревізії оцінювалась наявність та розповсюдженість ендометріюїдних гетеротопій, спайкового процесу, ендометріозу яєчників, парістального ендометріозу, глибокого інфільтративного ендометріозу та ендометріозу інших локалізацій. За впровадженою нами методикою, яка полягала у використанні ультразвукового скальпеля (ETHICON, температура ~100 С), у поєднанні з біполярною енергією (електрохірургічний блок ERBE VIO 300, потужністю 40 ват) з метою коагуляції висічених зон ендометріозу, проводилась дисекція та резекція уражених тканин ендометріозом. Принцип висічення візуалізованих вогнищ ендометріозу полягав у тому, що першим кроком проводилося роз'єднання спайкового процесу тупим шляхом із застосуванням техніки лапароскопічної дисекції, з метою кращої візуалізації уражених тканин ендометріозом. Біполярним інструментом уражені тканини іммобілізувалися, що сприяло чіткому розмежуванню здорових та змінених ділянок.

Зони ураження позаматкового простору при ендометріозі наведено на рисунку 4.1.

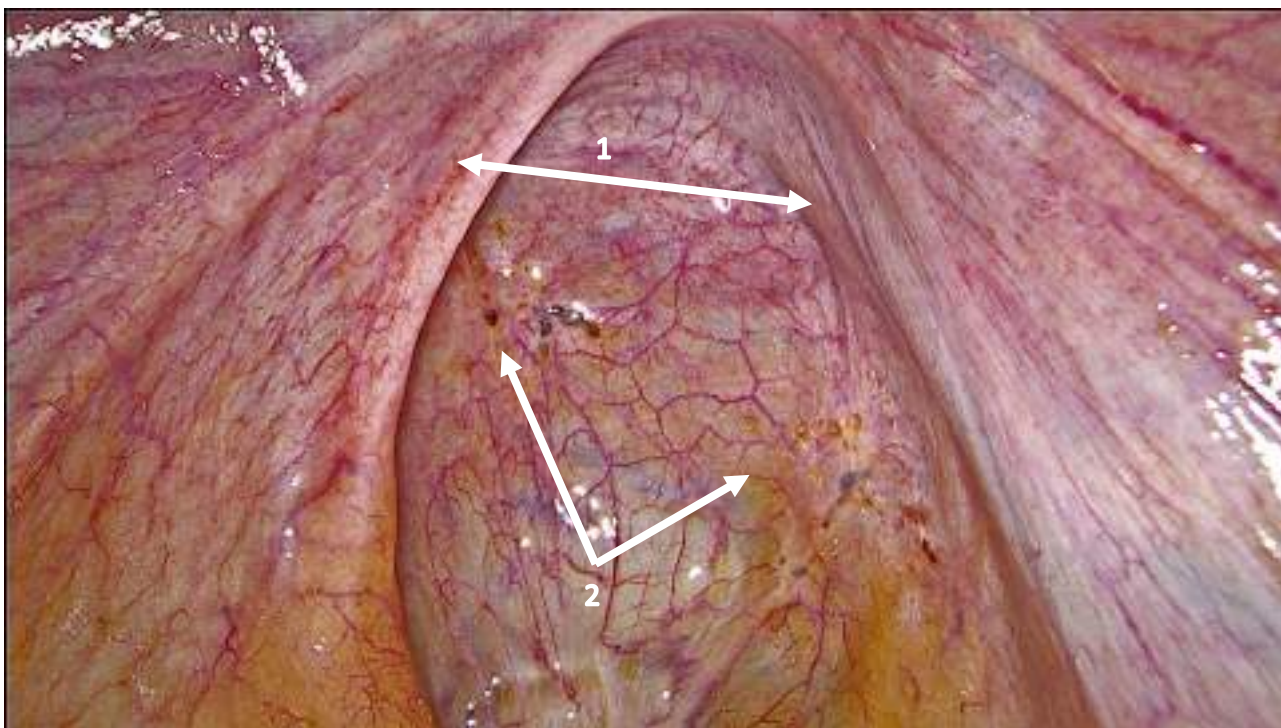


Рисунок 4.1. Ділянки ураження позаматкового простору при ендометріозі.

Примітка: 1 – Права та ліва крижово-маткова зв'язка.

2 – Ендометріюїдні гетеропії (чорно-блакитні вогнища).

Наступним кроком було те, що ультразвуковий скальпель розташовувався паралельно до ділянки ураження ендометріозом. Принцип його роботи базується на використанні високочастотних вібрацій, що давало можливість виконати пошарову резекцію до візуалізації здорового шару тканини, з контролем глибини висічення ендометріюїдно зміненої тканини, а також забезпечувало коагуляцію судин діаметром до 3 мм. Після резекції тканин, уражених ендометріозом, проводився контроль гемостазу із використанням біполярної коагуляції за необхідності. Видалена тканина змінена ендометріозом, евакуювалась через троакарний порт із черевної порожнини. Усі залишки коагульованих тканин та рідини підлягали аспірації. При необхідності встановлювалась дренажна система. По завершенню запланованого об'єму оперативного втручання знижувався внутрішньочеревний тиск, інструменти евакуювались та здійснювалось ушивання троакарних отворів. Набраний матеріал направлявся на гістологічне дослідження.

Стан операційного поля після резекції видимих вогнищ ендометріюїду представлено на рисунку 4.2.

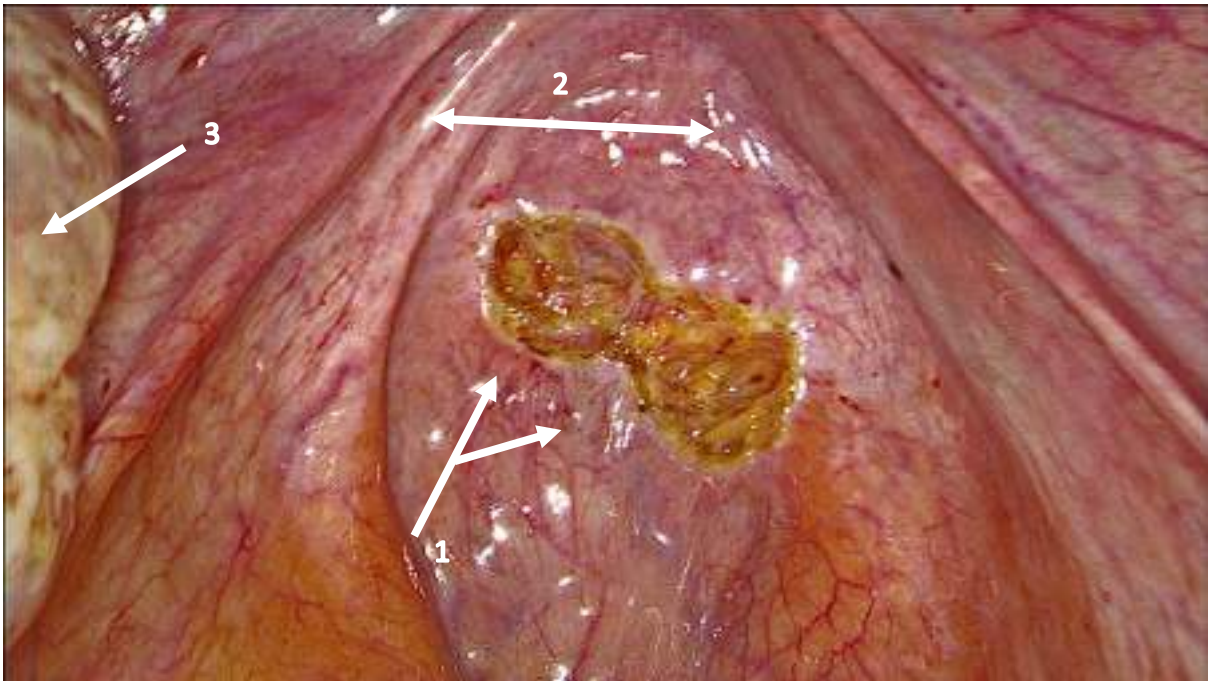


Рисунок 4.2 Стан операційного поля після резекції видимих вогнищ ендометріозу

Примітка : 1 – зона резекції ендометріозу. 2. Права та ліва крижово-маткові зв'язки. 3. Лівий яєчник.

Пацієнткам групи порівняння, у яких відмічалась відсутність видимих вогнищ ендометріюїдних гетеротопій, виконувалась прицільна біопсія парієтальної очеревини із найбільш типових місць розташування ендометріозу за вище описаною методикою.

Таким чином, лапароскопічна резекція вогнищ ендометріюїдних гетеротопій за запропонованою нами методикою мала низку переваг, а саме:

- висока точність резекції та мінімальне пошкодження здорових тканини, що в тому числі мінімізувало ушкодження нервових сплетень, завдяки локальному впливу без розповсюдження тепла на навколишні тканини.
- зниження ризику виникнення термічного некрозу прилеглих тканин та структур.
- зниження інтраопераційної крововтрати завдяки ефективній здатності до гемостазу.
- зменшення здатності до карбонізації тканин, що в свою чергу знижує ризик перитонеального подразнення.

- зменшення тривалості оперативного втручання, що досягається за рахунок комбінації функції в одному інструменті (одночасне використання функції різання та коагуляції).
- відсутність надмірного задимлення операційного поля.
- менша тривалість післяопераційного періоду, зменшення больового синдрому та ускладнень.
- зменшення стаціонарного перебування та швидке повернення пацієнтки до звичного ритму життя.

4.2 Характеристика, локалізація та форма ендометріозу.

У відповідності до загальноприйнятої класифікації ендометріозу, виділяють декілька типів ендометріозу: ендометріоз яєчників – проявляється у вигляді поверхневих уражень та у вигляді сформованих пухлин яєчників (ендометріоми), перитонеальний ендометріоз може протікати в різних формах: білі, червоні, чорно-блакитні та чорні вогнища, глибокий інфільтративний ендометріоз та ендометріоз інших локалізацій [29].

Під час оперативних втручань у пацієнтів основної групи нами здійснено детальний опис локалізації та морфологічних характеристик ендометріозу, згідно загальноприйнятих класифікацій.

Отриманні результати демонструють, що перитонеальний ендометріоз діагностувався у 41 (82%) пацієнтки, проведений розподіл перитонеального ендометріозу у відповідності до форм показав: біла форма спостерігалась у 6 (12%), червона форма – 7 (14%), чорно-блакитна форма – 18 (36%) та чорна форма – 10 (20%) (рис.4.3).

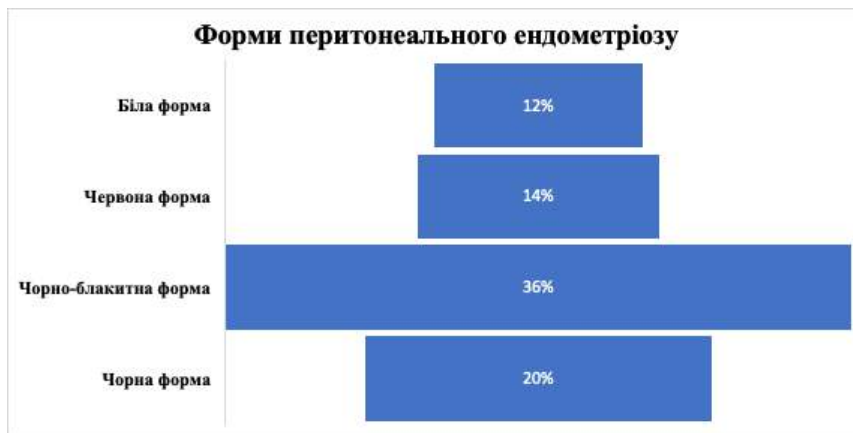


Рисунок 4.3. Форми прояву перитонеального ендометріозу

Глибокий інфільтративний ендометріоз діагностовано у 9 (18%) пацієнток, що підтверджувалось характерним візуальним виглядом, а саме: щільні вузли темно-чорного кольору, що проникали глибше 5 мм у прилеглі тканини. Варто зазначити, що ендометріодні кісти яєчників спостерігались у 11 (22%) пацієнток основної групи та у 7 (14%) пацієнток, діагностувалось поєднання глибокого інфільтративного ендометріозу та ендометріодних кіст яєчників (рис.4.4). За результатами проведеної хромосальпінгографії у пацієнток основної групи дослідження було встановлено, що у 8 (16%) випадках діагностовано оклюзію маткових труб. Нами було встановлено що у 2 (4%) пацієнток відмічались структурні зміни маткових труб, асоційовані з ендометріозом, у 6 (12%) діагностовано ознаки спайкового процесу органів малого тазу, спровокованого ендометріозом.



Рисунок 4.4. Характеристика поширеності глибокого ендометріозу, ендометріом, оклюзії маткових труб, а також їх поєднання

З метою детального опису діагностованого ендометріозу під час виконання лапароскопії у пацієнтів основної групи нами використовувалась існуюча класифікація Enzian. Використання даної класифікації дозволило включити анатомічне розташування ендометріозу, розмір уражень, спайковий процес, а також залучення суміжних органів.

Нами було встановлено, що наявність перитонеальних вогнищ ендометріозу (P) спостерігалось у 47 (98%) обстежених пацієнтів основної групи (табл.4.1). Ендометріоз яєчників (O) спостерігався у 11 (22%) пацієнтів і варто зазначити, що всі ендометріоми та інфільтруючі поверхневі вогнища ендометріозу (>5 мм) вважаються формою ендометріозу яєчників. Оцінка стану маткових труб (T), а саме визначення наявності можливих спайок, що знижують рухливість маткових труб, а також ознак ендометріюїдних вогнищ показала що наявність видимих уражень маткових труб ендометріозом спостерігалась у 2 (4%) пацієток. Проте слід зазначити, що оклюзія маткових труб асоційована із спайковим процесом та ендометріозом спостерігалась у 8 (16%) пацієток основної групи. Опис глибокого інфільтративного ендометріозу згідно класифікації Enzian включає субперитонеальну інфільтрацію >5 мм та розподіляється на три зони у відповідності до розміру та розташування ендометріюїдних вогнищ. Таким чином, нами було діагностовано наявність глибокого інфільтративного ендометріозу у 9 (18%) пацієнтів, а розподіл по зонах показав:

розташування ендометріюїдних вогнищ у ректовагінальному просторі (А) спостерігалось у 3 (6%) пацієнтів, залучення кардинальних зв'язок та бічної стінки малого тазу (В) спостерігалось у 6 (12%) пацієнтів.

З метою детального картування локалізації ендометріюїдних вогнищ відповідно до їх анатомічного розташування, нами було здійснено їх опис з урахуванням поділу на три анатомічні зони (табл 4.1). При цьому вогнища без ознак субперитонеальної інфільтрації класифікувалися як прояви перитонеальної форми ендометріозу. Перитонеальні ендометріюїдні вогнища у ректовагінальному просторі (А) спостерігалися у 25 (50%) пацієнтів, ураження кардинальних зв'язок та бічної стінки малого тазу (В) було виявлено у 33 (66%) пацієнтів та поверхневі перитонеальні вогнища, які вражали передню стінку прямої кишки (С) спостерігались у 7 (14%) пацієнток основної групи.

Таблиця 4.1

Характеристика прояву перитонеального та глибокого інфільтративного ендометріозу пацієнтів основної групи

Показник згідно класифікації ENZIAN	Глибина інвазії ендометріюїдних вогнищ < 5 мм	Глибина інвазії більше > 5 мм
Р (Перитонеальний ендометріоз очеревини)	47 (98%)	-
О (Ендометріоз яєчників)	11 (28%)	11 (28%)
Т (Враження маткових труб)	8 (16%)	-
А (Ректовагінальний простір)	25 (50%)	3 (6%)

Продовження таблиці 4.1

В (Кардинальні зв'язки та бічна стінка малого тазу)	33 (66%)	6 (12%)
С (Передня стінка прямої кишки)	7 (14%)	-

Як видно з таблиці 4.1, структурні варіанти ендометріозу у пацієток основної групи характеризувалися значною різноманітністю та поєднанням поверхневих і глибоких форм ураження. Візуальна характеристика ендометріюїдних вогнищ засвідчила різний ступінь активності процесу, що проявлявся контрастністю морфологічних типів та різною глибиною інфільтрації тканин.

Застосування класифікацій ENZIAN дало змогу системно відобразити топографію уражень, оцінити їхню глибину та поширеність, а також виокремити зони з найбільш частим залученням – зокрема перитонеальні структури, ректо-вагінальний простір та криживо-маткові зв'язки. Така деталізація дозволила визначити потенційний вплив патологічного процесу на функціональний стан органів малого тазу, включно з матковими трубами та яєчниками.

Отримані дані підкреслюють необхідність комплексного підходу до оцінки анатомічних змін при ендометріозі, оскільки поєднання різних форм та рівнів інфільтрації суттєво впливає на клінічні прояви та репродуктивний прогноз. Використання сучасних класифікаційних систем сприяє опису інтраопераційних знахідок і є важливою умовою якісного планування хірургічного лікування та подальшого ведення пацієток.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Salmanov AG, Artyomenko VV, Dyndar OA, Dymarska OZ, Strakhovetska YV, Leshchova OD, et al. Complications in gynecological surgeries in Ukraine: results a

multicenter study. Pol Merkur Lekarski. 2024;52(5):505-11. doi:
[10.36740/merkur202405115](https://doi.org/10.36740/merkur202405115)

2. Скапчук ТВ. Лапароскопічна резекція ендометріозу із застосуванням ультразвукового скальпеля. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених. 2025 Лис 05-06; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 61.

РОЗДІЛ 5

РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИЙ ФЕНОТИП ЕНДОМЕТРІОЗУ

5.1. Показники прогестерону в крові хворих на ендометріоз.

Важливим аспектом патогенезу ендометріозу вважається порушення гормонального гомеостазу, зокрема нездатність ендометрію належним чином реагувати на прогестерон, що свідчить на користь резистентності до прогестерону [131]. Аномальна сигналізація рецепторів PGR, наявність хронічного запалення, аберантна експресія генів, генетичні зміни та токсини навколишнього середовища вважаються потенційними молекулярними причинами розвитку прогестеронової резистентності при ендометріозі [134]. Згідно сучасних даних, стійкість до прогестерону проявляється нечутливістю до прогестерону ендометрієм та вогнищами ендометріюїдних розростань у пацієток з ендометріозом, що проявляється дисрегуляцією сигнального шляху прогестерону [141]. Також на користь резистентності до прогестерону свідчить відсутність ефекту від прийому прогестинів у третини симптомних жінок у світі із підтвердженим ендометріозом [169].

Виходячи із відомих даних стосовно прогестеронової резистентності при ендометріозі, даний розділ присвячено лабораторному аналізу концентрації прогестерону у фолікулярну фазу менструального циклу в сироватці крові у пацієток з ендометріозом, а також з метою виявлення характерних змін, що можуть свідчити про наявність прогестеронової недостатності або резистентності.

При аналізі отриманих лабораторних показників прогестерону, нами було виявлено зниження середнього рівня прогестерону у фолікулярну фазу менструального циклу у пацієток основної групи дослідження із підтвердженим ендометріозом у порівнянні із пацієтками групи порівняння без ознак ендометріозу. Отримані результати показують: рівень прогестерону в основній групі коливався в межах 0,032 – 0,254 нг/мл, середнє значення показника прогестерону дорівнювало 0,101 нг/мл, тоді як у групі порівняння показник прогестерону знаходився в межах 0,451 – 2,4 нг/мл, середнє значення дорівнювало 1,55 нг/мл (табл 5.1). Проведений

нами статистичний аналіз показав, що середній рівень прогестерону у пацієток основної групи ($0,1017 \pm 0,0575$ нг/мл) був достовірно нижчим, ніж у пацієток групи порівняння ($1,5512 \pm 0,5240$ нг/мл), $p < 0,001$. Це свідчить про наявність значної різниці між групами, що найбільш імовірно пов'язано з патогенетичними механізмами прогестеронової резистентності при ендометріозі.

Таблиця 5.1

Порівняльні показники рівня прогестерону у пацієток основної та групи порівняння

Група пацієнтів	Кількість обстежених пацієнтів (n)	Середнє \pm SD (нг/мл)	Мінімальний показник (нг/мл)	Максимальний показник (нг/мл)
Основна група	30	$0,1017 \pm 0,0575$	0,032	0,254
Група порівняння	30	$1,5512 \pm 0,5240$	0,451	2,4
p-значення	-	$< 0,001$ (t = 15,07)	-	-

Примітка: Статистичний аналіз проведено за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Отримана різниця є статистично значущою ($p < 0,001$).

На основі отриманих результатів можна зробити наступні висновки:

1. У пацієток основної групи відмічаються порушення гормональної регуляції, які є характерними для патологічних процесів, асоційованих з ендометріозом. Про розвиток прогестеронової резистентності свідчать середні показники прогестерону пацієток основної групи (з діагнозом ендометріоз), які складають $0,1017 \pm 0,0575$ нг/мл, що є статистично достовірно нижчими ($p < 0,001$) порівняно з показниками пацієток групи порівняння ($0,5512 \pm 0,5240$ нг/мл).

2. Отримані дані демонструють наявність прогестеронової резистентності у пацієток з ендометріозом, що підтверджує ключову роль порушеної відповіді на прогестерон у патогенезі ендометріозу. Виявлення прогестеронової резистентності є

важливим для більш глибокого розуміння молекулярних механізмів розвитку та прогресування ендометріюїдних вогнищ.

3. Встановлені статистично значимі відмінності між основною та порівняльною групами дозволяють зробити висновок про необхідність індивідуального підходу під час вибору медикаментозного лікування пацієнток з ендометріозом з урахуванням явищ прогестеронової резистентності.

4. Зібранні лабораторні показники підкреслюють доцільність включення визначення рівня прогестерону у сироватці крові до комплексу діагностичних заходів при ендометріозі з метою покращення результатів лікування.

5.2. Молекулярно-гістологічні особливості вогнищ ендометріозу: результати імуногістохімічного дослідження.

При мікроскопічному дослідженні біоптатів парієтальної очеревини групи порівняння визначалася типова пошарова будова (рис.5.1). Вогнища ектопічного ендометрію відсутні. Поверхня вкрита одношаровим плоским епітелієм (мезотелієм). Мезотеліоцити мають чіткі межі, вузьку цитоплазму та овальні ядра, розташовані паралельно до базальної мембрани. Підмезотеліальний шар представлений пухкою сполучною тканиною з помірним вмістом тонких колагенових та еластичних волокон. Судини капілярного типу та дрібні артеріоли мають звичайну будову, ендотелій не змінений. Клітинна інфільтрація відсутня. Сполучна тканина без ознак набряку, фіброзу чи гіалінозу і зі збереженою архітектонікою колагенових волокон.

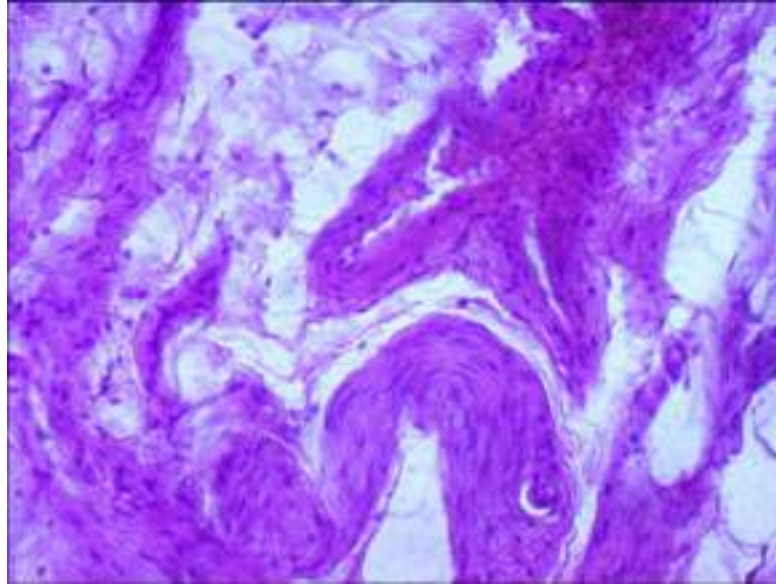


Рисунок 5.1. Група порівняння. Біоптат парієтальної очеревини. Вогнища ектопічного ендометрію відсутні. Підмезотеліальний шар представлений пухкою сполучною тканиною з помірним вмістом тонких колагенових, еластичних волокон та ліпоцитами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.20^x. Ок.10^x.

В біоптатах парієтальної очеревини основної групи (рис. 5.2) дослідження були виявлені осередки ендометріозу представлені ендометріальними залозами, оточеними строю ендометріального походження. У пацієток підгрупи 1 основної групи (рис. 5.3) залозисті структури різної форми й розміру, вкриті циліндричним епітелієм ендометріального типу без ознак функціональної активності або зі слабо вираженими проліферативними змінами. Строма ектопічних осередків складалася з фібробластоподібних клітин з різним вмістом колагенових волокон, гістіоцитів, лімфоцитів. Клітини розташовані щільно одна до одної. У пацієток підгрупи 3 основної групи (рис. 5.4) залозисті структури вкриті сплющеним залозистим секретуючим епітелієм, орієнтований секретуючим полюсом в бік порожнини залози, нижче розташувалася цитогенна строма. Судинний компонент у більшості випадків в представлений судинами мікроциркуляторного русла з явищами стазу. В кількісному співвідношенні в одних ендометріюїдних гетеротопіях цитогенна строма переважала над залозистим компонентом, в інших - мала вид вузької смужки навколо залоз. При

мікроскопічному дослідженні ендометріюїдних уражень у підгрупі 2 основної групи (рис. 5.5) спостерігали залозистий секретуючий епітелій з ознаками вакуолізації, орієнтований секретуючим полюсом в бік порожнини залоз; нижче розташувалася цитогенна строма.

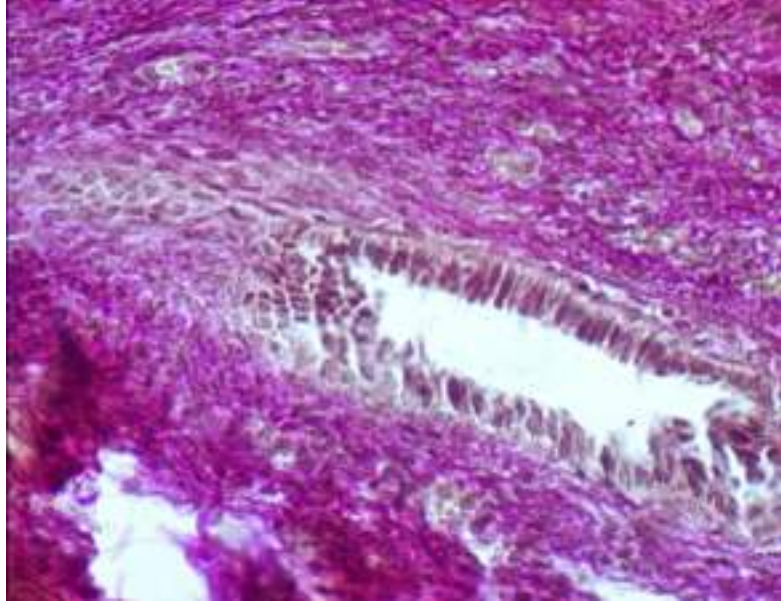


Рисунок 5.2. Основна група. Біоптат парієтальної очеревини. Осередок ендометріозу. Залози ектопічного ендометрію оточені стромою ендометріального походження. Забарвлення пікрофуксином за Van Gieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгера. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.

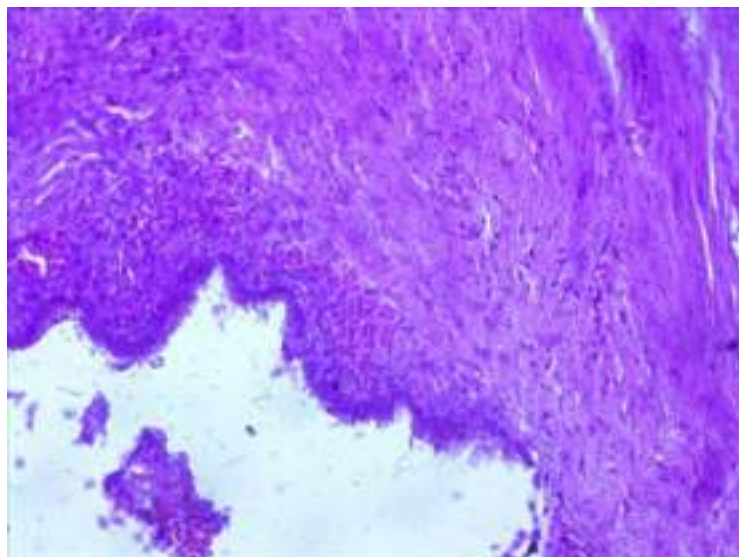


Рисунок 5.3. Підгрупа 1 основної групи. Біоптат парієтальної очеревини. Вогнища ектопічного ендометрію. Циліндричний епітелій ендометріального типу без ознак функціональної активності. Строма ектопічного осередку складається з

фібробластоподібних клітин, колагенових волокон, гістіоцитів, лімфоцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.20^x. Ок.10^x.

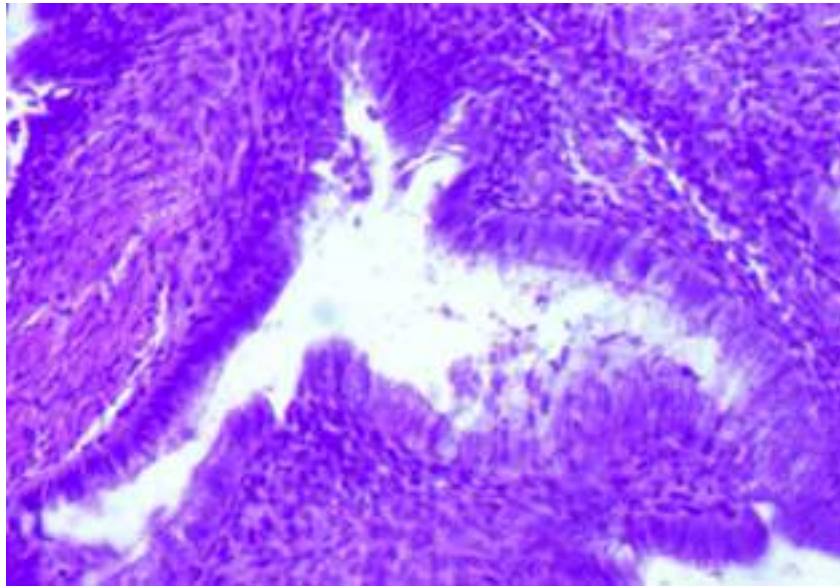


Рисунок 5.4. Підгрупа 3 основної групи. Біоптат парієтальної очеревини. Вогнища ектопічного ендометрію. Залозисті структури вкриті сплющений залозистим секретуючим епітелієм, орієнтований секретуючим полюсом в бік порожнини залози. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.20^x. Ок.10^x.

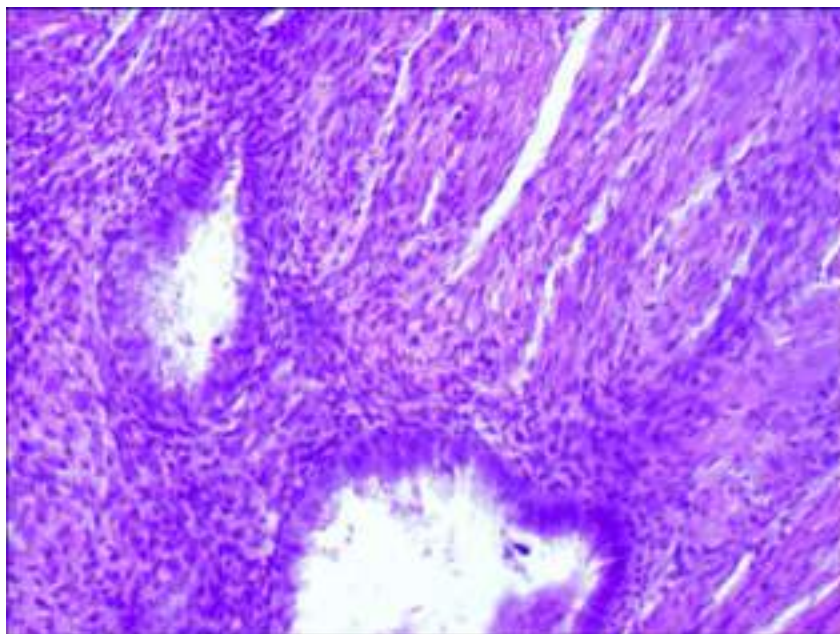


Рисунок 5.5. Підгрупа 2 основної групи. Біоптат парієтальної очеревини. Вогнища ектопічного ендометрію. Секретуючий епітелій залоз з ознаками вакуолізації, орієнтований секретуючим полюсом в бік порожнини залоз. Залози

оточені обідком цитогенної строми. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.20^x. Ок.10^x.

Ріст гетеротопічних осередків супроводжується осередковим порушенням архітекtonіки пучків колагенових волокон та втратою колагеновими волокнами здатності сприймати забарвлення фуксином за ван Гізоном (рис 5.6). Колагенові волокна мали вигляд «розчинених», набуваючи характерного яскраво жовтого забарвлення з вираженим повнокров'ям мікроциркуляторного русла, лімфостазом, набряком периваскулярної тканини, збільшенням навколо осередків ендометріозу кількості тканинних базофілів. Такі зміни можуть свідчити про інфільтруючий характер росту вогнищ ендометріозу.

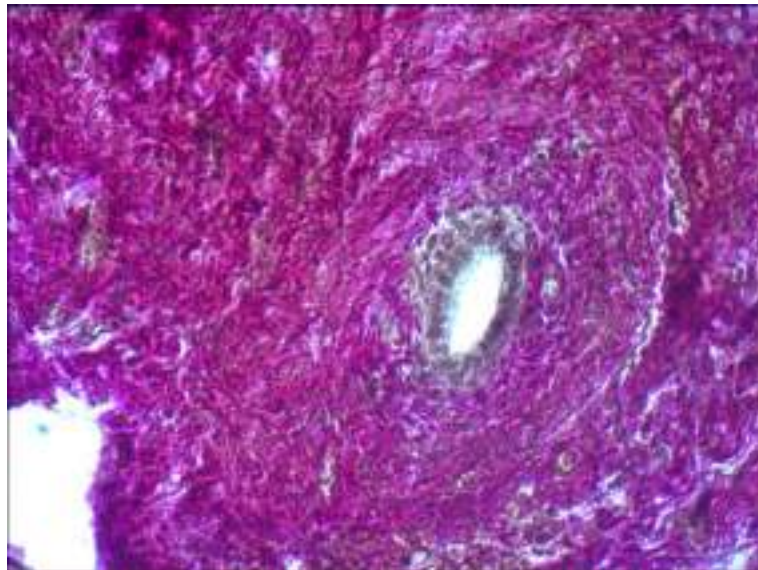


Рисунок 5.6. Основна група. Біоптат парістальної очеревини. Осередок ендометріозу. Порушення архітекtonіки колагенових волокон. Забарвлення пікрофуксином за Van Gieson з дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.

Морфометричне дослідження. Об'єктивізації даних гістологічного дослідження проводили морфометричні вимірювання, визначаючи наступні морфометричні параметри: висота клітин залозистого епітелію, висота секреторної частини клітин залозистого епітелію, визначення площі ядра, проведення денситометрії ядра та клітини в цілому. Дані морфометрії наведені у таблиці 5.2.

Основні морфометричні характеристики залозистого епітелію ендометріюїдних гетеротопій у основній групі ($X \pm Sx$)

Гістоморфометричні параметри	Підгрупа 1 основної групи (n=15)	Підгрупа 2 основної групи (n=17)	Підгрупа 3 основної групи (n=18)
Висота клітини, мкм	49,2±0,41	59,2±0,49*	61,2±0,51*
Висота секреторного полюсу клітини, мкм	20,5±0,18	26,3±0,21*	24,9±0,23*
Площа ядра, мкм ²	10,3±0,11	14,5±0,13*	13,9±0,12*
Відносна щільність ядра, 0-255	91,2±0,89	119,6±1,21*	113,5±1,1*
Відносна щільність клітини, 0-255	113,2±1,12	133,8±1,27*	129,7±1,24*

Примітка: *Достовірно в порівнянні з підгрупою I основної групи при $p < 0,05$

При проведенні порівняльного аналізу морфометричних показників у підгрупі 2 та 3 порівняно із підгрупою 1 основної групи встановлено, що висота епітеліоцитів (відповідно 59,2 мкм та 61,2 мкм проти 49,2 мкм, $p < 0,05$) та висота секреторного полюсу епітеліоцитів (відповідно 26,3 мкм та 24,9 мкм проти 20,5 мкм, $p > 0,05$) була достовірно більшою ($p < 0,05$) ніж у підгрупі 1 основної групи. Відповідна закономірність зберіглася і при оцінці показників відносної щільності ядра у підгрупах 2 та 3 основної групи у порівнянні з підгрупою 1. На нашу думку, збільшення щільності ядра у підгрупах 2 та 3 при одночасному збільшенні його розмірів, висоти клітин та їх секретуючого полюсу свідчить про посилення процесів трансляції та синтезу білків, неповне пригнічення функціональної активності епітеліоцитів.

Імуногістохімічне дослідження. Позитивним результатом дослідження рецепторів прогестерону вважали специфічне забарвлення ядер у коричневий колір. Кількісну оцінку ступеня експресії рецепторів прогестерону проводили за системою Hystochemical score (H-score). Про ступінь експресії рецепторів прогестерону судили

за результатами H-score: 0–80 – низький, 81-100 помірний, 101 і більше – високий. Основну групу було поділено на три підгрупи: із низькою (рис. 5.7), високою (рис. 5.8, 5.9) та помірною (рис. 5.10) експресією прогестеронових рецепторів. Показники експресії PGR у клітинах ендометріюїдних вогнищ (епітеліоцити залоз та строма) наведені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Показники експресії PGR у клітинах ендометріюїдних вогнищ

Експресія рецепторів прогестерону, IRS, %	Підгрупа 1 основної групи (n=15)	Підгрупа 2 основної групи (n=17)	Підгрупа 3 основної групи (n=18)
Залози	79,5±0,71	180,1±1,29	91,9±0,87
Строма	75,9±0,78	170,3±1,31	94,4±0,91

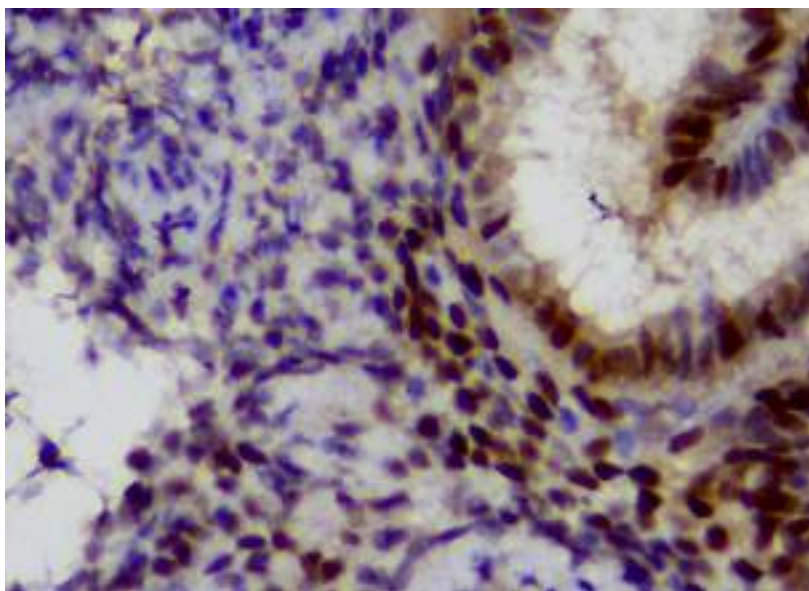


Рисунок 5.7. Підгрупа 1 основної групи. Вогнище ендометріозу. Експресія рецепторів PGR у залозах та стромі. Збільшення: Об.40х.Ок.10х. Імуногістохімічна методика

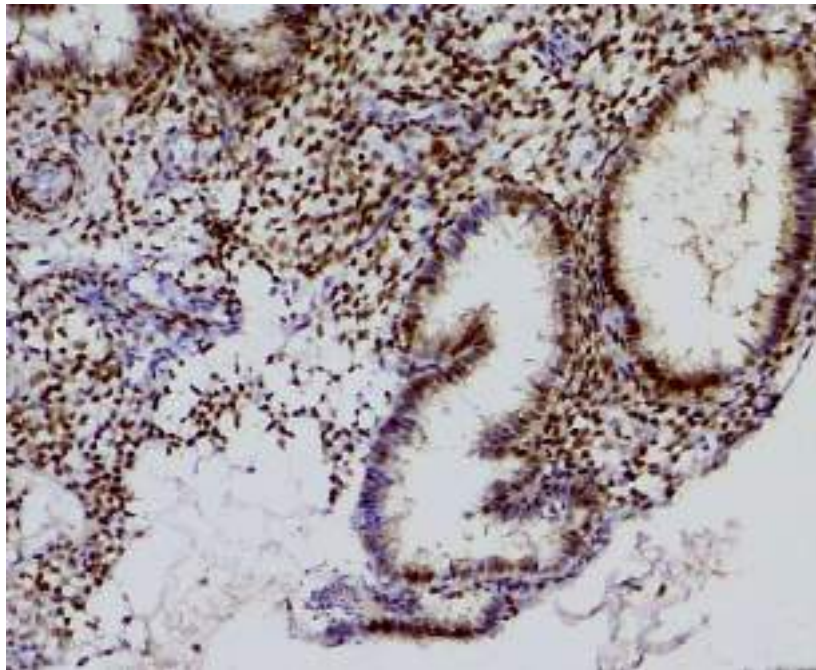


Рисунок 5.8. Підгрупа 2 основної групи. Вогнище ендометріозу. Експресія рецепторів PGR у залозах та стромі. Збільшення: Об.40х.Ок.10х. Імуногістохімічна методика

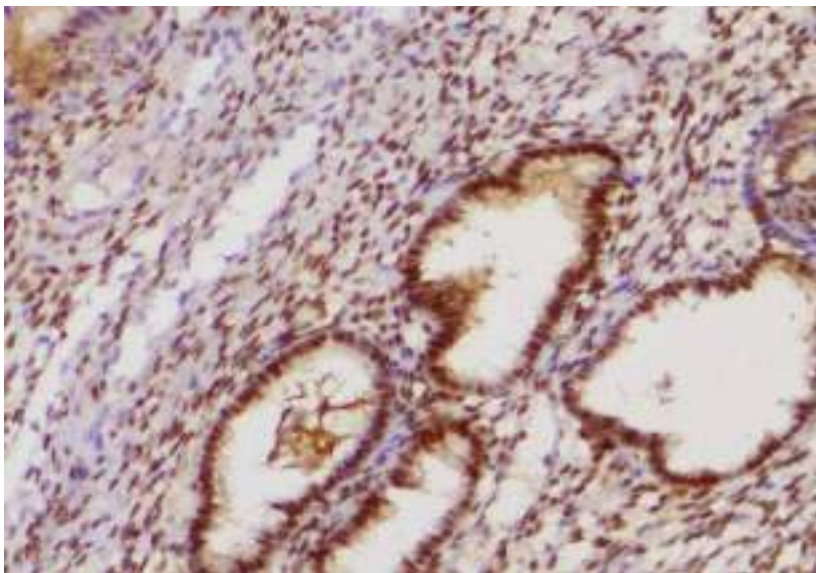


Рисунок 5.9. Підгрупа 2 основної групи. Вогнище ендометріозу. Експресія рецепторів PGR у залозах та стромі. Збільшення: Об.40х.Ок.10х. Імуногістохімічна методика

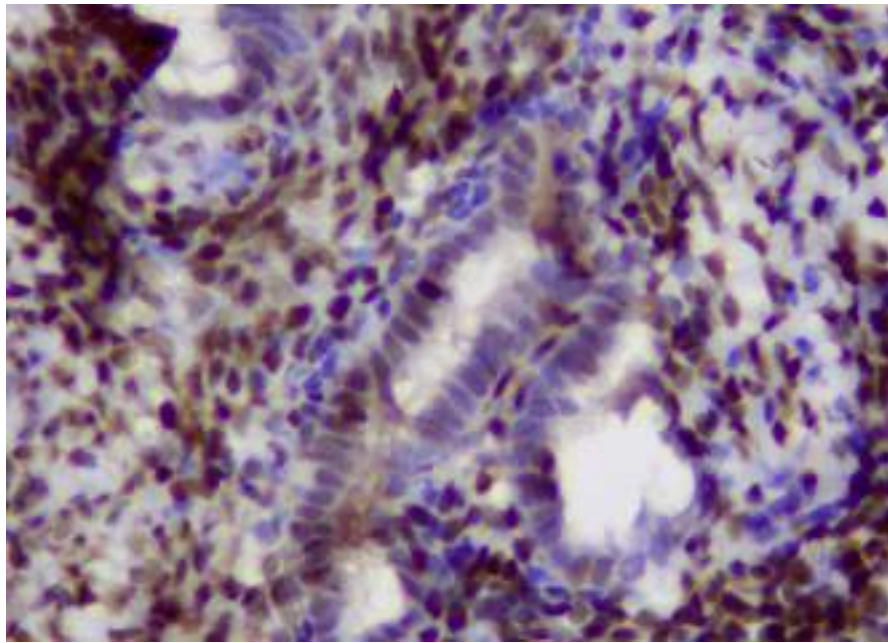


Рисунок 5.10. Підгрупа 3 основної групи. Вогнище ендометріозу. Експресія рецепторів PGR у залозах та стромі. Збільшення: Об.40х.Ок.10х. Імуногістохімічна методика

Для визначення співвідношення ізоформ прогестеронових рецепторів PR-A до PR-B розраховувався показник оптичної щільності імуногістохімічних зображень. Співвідношення ізоформ PR-A до PR-B у пацієток першої підгрупи основної групи було найвищим і становило 3 до 1. Тобто спостерігалось збільшення ізоформ PR-A. Співвідношення ізоформ PR-A до PR-B було у другій підгрупі становило 2 до 1, що свідчить про підвищення ізоформ PR-A та зниження кількості ізоформ PR-B. Співвідношення ізоформ PR-A до PR-B у третій підгрупі становило 1 до 1.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Скапчук ТВ, Каліновська ІВ. Зміна рівня гормональної активності ендометрія залежно від гормонального фону хворих на ендометріоз. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;24(1):21-4. doi: 10.24061/1727-0847.24.1.2025.03
2. Каліновська ІВ, Скапчук ТВ. Сучасні погляди на роль прогестерону у патогенезі генітального ендометріозу. Art of Medicine. 2023;2:169-73. doi: [10.21802/artm.2023.3.27.169](https://doi.org/10.21802/artm.2023.3.27.169)

РОЗДІЛ 6

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ПІДХОДИ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ЕНДОМЕТРІОЗУ НА ОСНОВІ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГЕСТЕРОНОВОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

6.1 Алгоритм вибору диференційованої терапії залежно від визначення прогестеронової резистентності вогнищ ендометріозу.

Як відомо, призначення гормональної терапії є ключовим компонентом комплексного лікування пацієток з ендометріозом, а клінічна ефективність гормональних препаратів напряду залежить від індивідуальної чутливості тканини до прогестерону, що може пояснюватися різним рівнем експресії та співвідношенням ізоформ прогестеронових рецепторів.

В результаті виконання роботи, виявлена нами прогестеронова резистентність підтверджує необхідність диференційованого підходу до вибору медикаментозного лікування. На підставі отриманих результатів, нами було запропоновано алгоритм вибору гормональної терапії, основу якого склав рівень експресії прогестеронових рецепторів (рис. 6.1). Розроблений нами алгоритм включав такі послідовні етапи:

1. На першому етапі всі пацієнтки основної групи (n=50) заповнювали анкету для оцінки тазового болю впродовж менструального циклу, що дозволяло оцінити вираженість больового синдрому (1-4 бали – легкий, 5-7 – помірний, 8-10 нестерпний), а також проводилось визначення та оцінка рівня прогестерону сироватки крові у першу фазу менструального циклу.

2. Другим етапом було проведення лапароскопічного втручання з видаленням видимих вогнищ ендометріозу та подальшим гістологічним підтвердженням діагнозу.

3. Третій етап включав виконання імугістохімічного дослідження із визначенням рівня експресії прогестеронових рецепторів (PR) та розрахунок співвідношення ізоформ PR-A/PR-B.

Алгоритм вибору гормональної терапії у жінок з ендометріозом

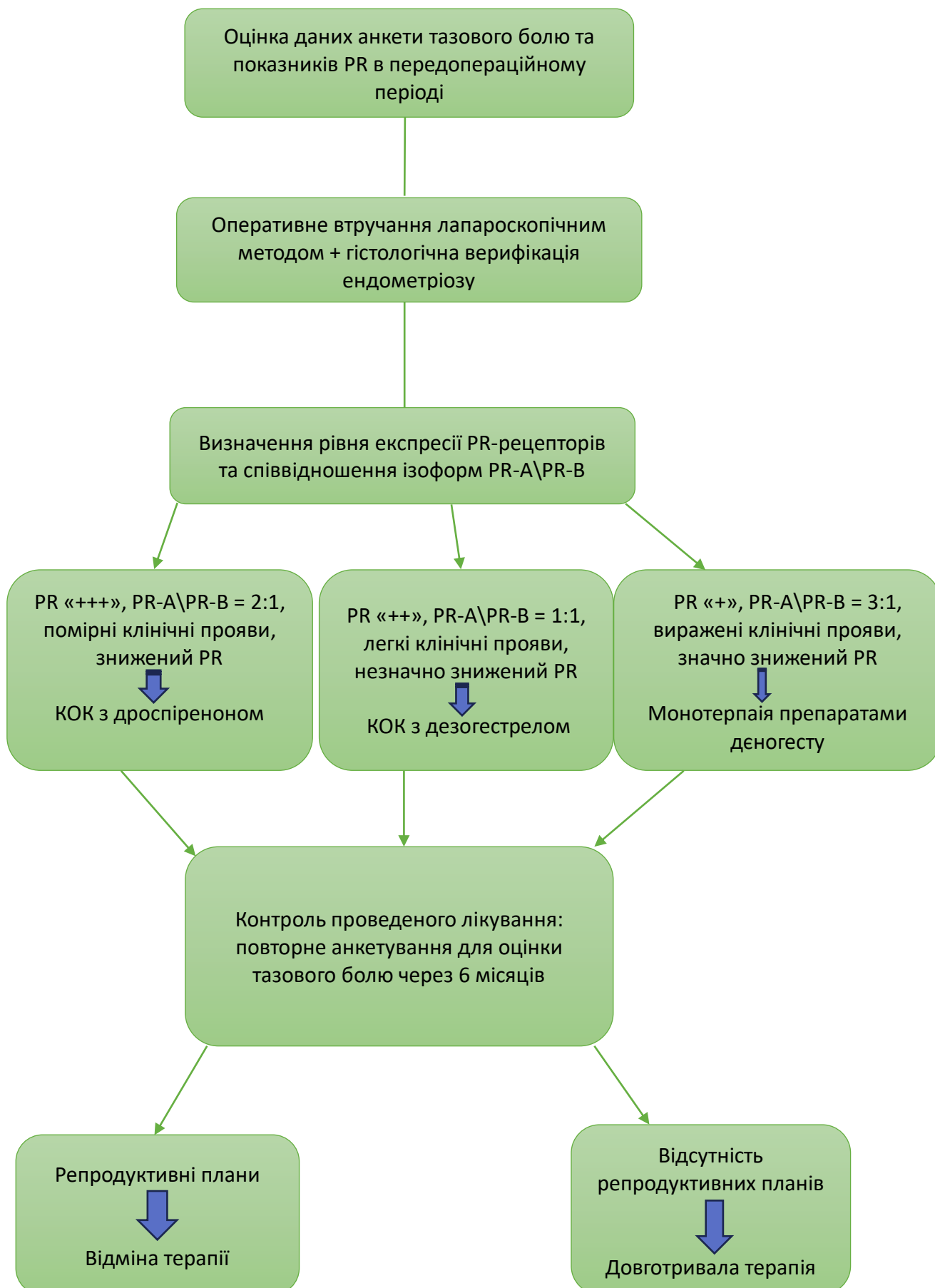


Рисунок 6.1. Алгоритм вибору гормональної терапії у жінок з ендометріозом.

4. У відповідності до результатів імуногістохімічного дослідження, наступним етапом нами було проведено розподіл 50 пацієток на три підгрупи за наступними критеріями: гістологічно верифікований ендометріоз, рівень експресії прогестеронових рецепторів, співвідношення ізоформ прогестеронових рецепторів PR-A/PR-B, рівень PR у крові та ступінь вираженості клінічної картини (табл 6.1).

У підгрупі 1 (n=15) спостерігався низький рівень прогестеронових рецепторів PR «+», з вираженим домінування ізоформи PR-A, що свідчило на користь стійкої прогестеронової резистентності, що в свою чергу обмежувало ефективність використання КОК. Для цієї групи пацієток показаною була монотерапія дієногестом, який забезпечує більш радикальне пригнічення ендометріюїдної активності.

Пацієнтам 2 підгрупи (n=18) із вираженим рівнем PR-рецепторів «+++» та відносним домінування ізоформи PR-A, призначались комбіновані оральні контрацептиви з дроспіреноном.

До підгрупи 3 (n=17) були віднесені пацієнти з помірною експресією PR-рецепторів «++» із відносним балансом ізоформ прогестеронових рецепторів (1:1), з метою гормонального лікування даної групи пацієнтів застосовувався КОК з дезогестрелом, що обґрунтовувалось наявністю чутливості до комбінованої терапії.

Розподіл пацієток за рецепторним статусом ендометріюїдних вогнищ і вибором медикаментозної терапії

Група пацієток	Кількість пацієток (n=50)	Рівень експресії PR-рецепторів	Співвідношення ізоформ PR-A\PR-B	PR сироватки крові	Клінічна картина	Призначена лікування
1	15	«+»	3:1 (надмірна експресія PR-A)	Різко знижені	Виражений біль, активні вогнища ендометріюїдних гетеротопій	Через дефіцит рецепторів та домінування PR-A тканина не відповідає на прогестини – резистентність. Перевага надається агоністам ГнРГ, дієногест у високих дозах або антипрогестини. КОК можуть бути лише як допоміжна терапія
2	18	«++++»	2:1 (PR-A все ще домінує, але PR-B збережені)	Знижені	Помірні симптоми	Є достатня кількість рецепторів, тому прогестиновий компонент КОК може пригнічувати проліферацію. Але через домінування PR-A – відповідь знижена. Перевага надається КОК з IV покоління прогестинів (дієногест, дроспіренон), які мають виражену антипроліферативну та антиандрогенну дію.

Продовження таблиці 6.1

3	17	«++»	1:1	Незначн е зниженн я	Легка симптом атика	Баланс PR-A\PR-B достатня кількість рецепторів забезпечують чутливість тканин. КОК з низькими дозами естрогену + прогестини добре працюють для контролю симптомів та профілактики рецидивів
---	----	------	-----	------------------------------	---------------------------	---

Отже, як видно з таблиці 6.1 алгоритм призначення гормональної терапії базувався на вираженості клінічних проявів, визначенні рівня експресії PR-рецепторів, співвідношенні ізоформ прогестерону PR-A до PR-B та показників PR-крові.

Пацієнтам з високим рівнем експресії PR (+++), з відносним домінуванням ізоформи PR-A, при наявності збережених ізоформ PR-B, доцільним було застосування комбінованих оральних контрацептивів IV покоління з дроспіреноном, дія якого відбувалась шляхом зв'язування та активації ізоформи PR-B, що в свою чергу пригнічувало проліферацію ендометріюїдних клітин, зменшувало синтез естрогенів у тканинах, шляхом інгібування ароматази (табл 6.2). При помірній експресії PR-рецепторів (++) спостерігався баланс ізоформ PR-рецепторів (1:1), а призначення комбінованих оральних контрацептивів з низькими дозами естрогену в комбінації з прогестинами забезпечувало контроль симптомів та профілактику рецидиву ендометріозу. При низькому рівні експресії PR-рецепторів (+) з вираженим домінуванням ізоформи PR-A оптимальним вибором гормонального лікування була монотерапія дієногестом.

Алгоритм підбору препаратів для оптимізації лікування ендометріозу з урахуванням клінічних проявів та рецепторного статусу

Група пацієток	Прояви ендометріозу	Рекомендовані препарати (доступні в Україні)
1 (n=15)	Важкі прояви + низький рівень PR-рецепторів (+) + співвідношення PR-A/B (3:1) + різко знижений прогестерон крові.	Монотерапія препаратами дієногесту
2 (n=18)	Помірні прояви + високий рівень PR-рецепторів (+++) + співвідношення PR-A/B (2:1) + знижений рівень прогестерону крові	КОК з дроспіреноном
3 (n=17)	Легкі прояви + помірний рівень PR-рецепторів (++) + баланс рецепторів PR-A\B (1:1) + незначне зниження рівня прогестерону крові	КОК з дезогестрелом

5. Наступним п'ятим етапом розробленого нами алгоритму був контроль результатів лікування. Усі пацієнти основної групи дослідження (n=50), після призначеного гормонального лікування перебували під динамічним спостереженням. Контроль проведеного лікування полягав у оцінці клінічної ефективності призначеної терапії. Критеріями ефективності лікування вважали: зниження середнього балу болю щонайменше на 50% у порівнянні з вихідними значеннями, відсутність ендометріюїдних вогнищ за даними інструментальних методів дослідження, покращення показників якості життя та збереження або відновлення репродуктивного потенціалу. З метою оцінки ефективності лікування, використовувалась розроблена нами анкета для оцінки тазового болю, яку пацієнти основної групи заповнювали після перших 6 місяців терапії. Крім того здійснювався клініко-гінекологічний огляд та ультразвукове дослідження органів малого тазу. У низці випадків виконувалося також визначення гормонального профілю (прогестерон, естрадіол, ФСГ, ЛГ) для більш детальної оцінки ефективності призначеної терапії.

6. Фінальним етапом лікування враховувались репродуктивні плани пацієток. У разі репродуктивних планів після досягнення клінічного ефекту, гормональна терапія відмінялася, а пацієнткам рекомендувалось спроби самостійного

зачаття або програма допоміжних репродуктивних технологій. Для пацієнок, у яких відсутні репродуктивні плани, рекомендовано продовження довготривалої підтримувальної терапії, спрямованої на профілактику рецидиву захворювання.

6.2. Аналіз результатів гормональної терапії лікування ендометріозу на підставі анкети оцінки хронічного тазового болю та клінічного спостереження пацієнок першої підгрупи.

Оцінка ефективності запропонованої нами диференційної гормональної терапії у пацієнок з ендометріозом полягала у проведенні аналізу динаміки клінічних проявів захворювання, опираючись на дані анкети для оцінки хронічного тазового болю та результатів клінічного спостереження. Дослідження здійснювалось у трьох підгрупах пацієнок, які відрізнялися за застосованими схемами гормональної терапії. На початковому етапі у всіх групах було проведено оцінку інтенсивності та характеру тазового болю, оцінку якості життя (*див розділ 3*). Повторне обстеження проводилось через 6 місяців лікування, що дозволило нам простежити зміни у вираженості больового синдрому та клінічних проявів ендометріозу.

До першої підгрупи увійшло 15 пацієнок із гістологічно верифікованим ендометріозом. Середній вік обстежених пацієнок становив $31,7 \pm 6,0$ років, що відповідає репродуктивному віку (табл 6.3). Аналіз репродуктивного анамнезу показав, що частота первинного безпліддя склала 86,7% (13), тоді як вторинне безпліддя визначалось у 13,3 % (2) пацієнок.

Таблиця 6.3

Демографічна характеристика пацієнок 1 підгрупи

Показник	Значення
Кількість пацієнок (n)	15
Середній вік, років ($M \pm SD$)	$31 \pm 6,0$
Медіана (Me)	33
Мінімальний вік, років	24
Максимальний вік, років	42

Продовження таблиці 6.3

Первинне безпліддя, n(%)	13 (86,7%)
Вторинне безпліддя, n(%)	2 (13,3%)

Як видно з таблиці 6.3 репродуктивний вік пацієнток найбільш вразливий до розвитку захворювання, а також отриманні дані підкреслюють значну роль ендометріозу як чинника, який сприяє виникненню первинної форми безпліддя.

Аналіз динаміки клінічних симптомів до та після лікування, першого блоку питань у першій підгрупі (n=15) пацієнток, показав покращення більшості клінічних симптомів (табл 6.4). Зокрема, за показником дисменореї частка пацієнток, які відмічали відсутність болю, зросла з 0% до 20 % (p=0,018). Також варто зазначити суттєве зменшення інтенсивності больового синдрому: нестерпний біль, який відзначали 47% пацієнток до лікування, після призначеної терапії повністю зник. Отримані дані підтверджують не лише зниження частоти, але й виражене полегшення перебігу болю. Зниження частки показників болю також спостерігалось при диспареунії з 7% до 27% (p=0,037), нерегулярному тазовому болю з 33% до 87% (p=0,009), болючому стільці з 87% до 100% (p=0,045) та при відчуттях важкості під час сечовипускання з 67% до 93% (p=0,041). Для інших симптомів відмінності мали позитивну динаміку, проте статистичної значимості не досягли (p<0,05).

Таблиця 6.4

Динаміка полегшення больового синдрому у пацієнток 1-ї підгрупи після проведеного гормонального лікування

Симптом	Відсутність болю до лікування n(%)	Відсутність болю після лікування n (%)	p
Предменструальний біль	11 (73%)	14 (93%)	0,327
Дисменорея	0 (0%)	4 (20%)	0,018
Нерегулярний тазовий біль	5 (33%)	13 (87%)	0,009
Диспареунія	1 (7%)	4 (27%)	0,037

Продовження таблиці 6.4

Болючий стілець	13 (87%)	15 (100%)	0,045
Біль у попереку	8 (53%)	9 (60%)	0,999
Біль під час сечовипускання	14 (93%)	15 (100%)	0,317
Важкість під час сечовипускання	10 (67%)	14 (93%)	0,041

Примітка: У зв'язку з неоднорідністю розподілу інтенсивності болю та невеликою чисельністю групи (n=15) для основного статичного порівняння кожного симптому застосовано дихотомізацію: «відсутність болю» проти «наявність болю» (легкий/помірний/нестерпний – в одній категорії). Для аналізу застосовано точний критерій Фішера, рівень значущості приймався при $p > 0,05$.

До початку лікування переважна більшість пацієток 1 підгрупи 14 (93%) відзначали наявність мажучих темно-коричневих виділень до та після менструацій (рис 6.2). Після проведеної терапії нами було виявлено, що даний симптом зберігався лише у третини пацієток 5 (33%), тоді як у 10 (67%) випадків він повністю зник.



Рисунок 6.2. Частота темно-коричневих мажучих виділень до та після лікування в першій підгрупі пацієток.

Примітка: Статистичний аналіз проводився із використанням χ^2 квадрата Пірсона показав достовірне зниження частоти мажучих виділень після лікування

($\chi^2=9,19$; $p=0,0024$), що підтверджує ефективність терапії у зменшенні даного симптому.

У результаті 6-місячного лікування першої підгрупи пацієнтів, нами було виявлено зниження частоти запорів (з 40% до 0%, $p=0,017$) та відчуття неповного спорожнення сечового міхура (з 60 % до 7%, $p=0,005$) (табл 6.5). Крім того, відзначалось зниження частоти відчуття неповного спорожнення кишечника (з 20% до 0%, $p=0,224$), хоча різниця не досягла рівня статистичної значущості. Наявність крові у калі та крові у сечі не спостерігалось перед початком та після завершення лікування. Таким чином, проведене лікування продемонструвало ефективність у зменшенні дисфункції з боку шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, що підтверджується статистично значущими результатами.

Таблиця 6.5

Динаміка клінічних симптомів у пацієток першої підгрупи до та після 6-місячного лікування

Симптом	До лікування (n=15)	Після лікування (n=15)	P
Відчуття неповного спорожнення кишечника	12 (80%) – ніколи 3(20%)–дуже рідко	15 (100%) - ніколи	0,224
Запори	9 (60%) – ніколи 6(40%)–дуже рідко	15 (100%) - ніколи	0,017
Відчуття неповного спорожнення сечового міхура	6 (40%) – ніколи 7 (47%) – дуже рідко 2 (13%) – дуже часто	14 (93%) – ніколи 1 (7%) – дуже рідко	0,005
Наявність крові у калі (під час менструацій)	15 (100%) – ніколи	15 (100%) – ніколи	1,000

Продовження таблиці 6.5

Наявність крові у сечі (під час менструацій)	15 (100%) - ніколи	15 (100%) - ніколи	1,000
--	--------------------	--------------------	-------

Примітка: для статистичного аналізу використовувався точний критерій Фішера. Статистично достовірним вважалось при $p < 0,05$.

У пацієток першої підгрупи після 6-місячного лікування спостерігалось достовірне зниження потреби у використанні знеболюючих препаратів (рис 6.3). Частота використання анальгетиків зменшилась з 5 (33%) до 0% ($p=0,042$), а НПЗП з 8 (53%) до 1 (7%) ($p=0,014$). Отримані нами дані відображають позитивний ефект призначеної терапії, зменшення больового синдрому та покращення якості життя.

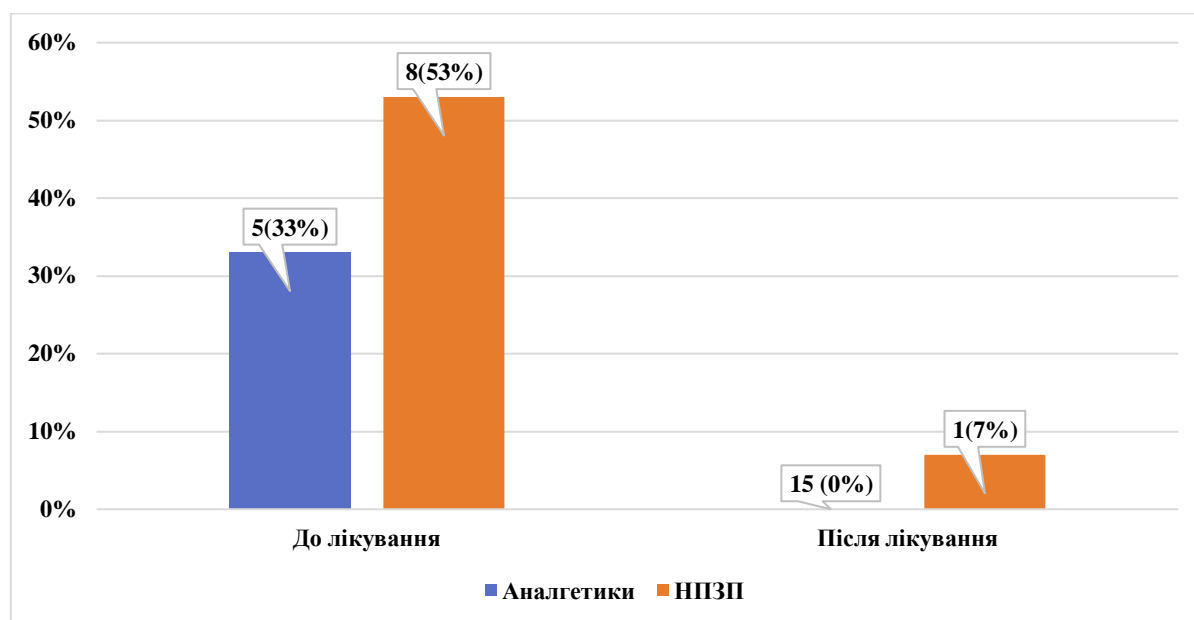


Рисунок 6.3. Необхідність у прийомі знеболюючих препаратів (підгрупа 1, $n=15$)

Примітка: для статичного аналізу використовувався точний критерій Фішера. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Отриманні нами результати середнього рівня самооцінки здоров'я пацієнтками першої підгрупи ($n=15$) показали підвищення середнього рівня з 81% до 91%, що

свідчить про позитивний вплив терапії на якість життя, зменшення клінічних проявів захворювання та покращення суб'єктивного самопочуття пацієнткою (рис 6.4).

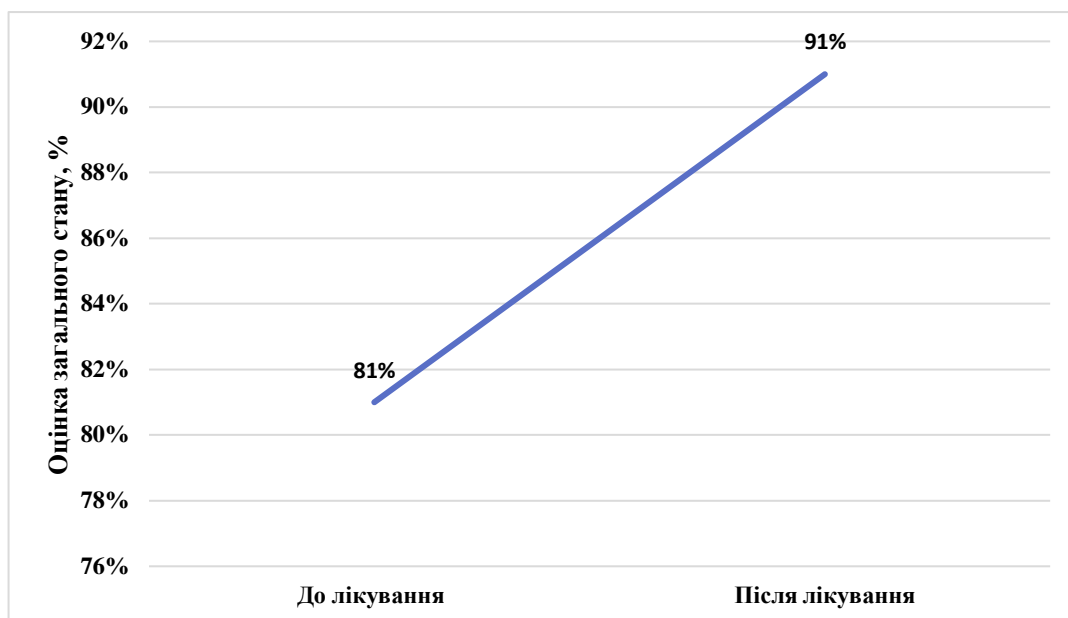


Рисунок 6.4. Динаміка оцінки загального стану у пацієнок першої підгрупи до та після лікування.

Оцінка додаткових питань відносно загального стану здоров'я у першій підгрупі пацієнок після проведеного лікування, дозволила відмітити значне покращення більшості клінічних показників (табл 6.6). Кількість пацієнок, які не мали проблем із виконанням звичних справ зросла з 33% до 93% ($\chi^2=10,43$, $p=0,0012$). Схожа динаміка спостерігалась відносно больового синдрому: відсутність болю чи дискомфорту відмічалась у 60% пацієнтів до лікування та зросла до 100% після ($\chi^2=6,48$, $p=0,011$). Динаміка психоемоційного стану: відсутність тривоги чи депресії зменшилась з 67% до 33%, незважаючи на значне покращення, ці зміни не досягли статистичної значущості ($\chi^2=1,88$, $p=0,17$). Показники відносно здатності до самообслуговування стабільно залишались на високому рівні (100%).

Беручи до уваги отримані нами результати, можна зробити висновок, що проведене нами лікування сприяло покращенню больового синдрому та загальної активності в цілому, однак психоемоційний компонент потребував подальшої корекції.

Динаміка клініко-функціональних показників у пацієнтів першої підгрупи до та після проведеного лікування (n=15)

Показник	До лікування n (%)	Після лікування n (%)	p
Відсутність проблем із виконанням звичних справ	6 (33%)	14 (93%)	$\chi^2=10,43$ $p=0,0012$
Наявність деяких проблем із виконання звичних справ	9 (67%)	1 (7%)	-
Неможливість виконання звичних справ	0 (0%)	0 (0%)	-
Відсутність болю чи дискомфорту	10 (60%)	15 (100%)	$\chi^2=6,48$ $p=0,011$
Помірний біль чи дискомфорт	5 (40%)	0 (0%)	-
Сильний біль чи дискомфорт	0 (0%)	0 (0%)	-
Відсутність тривоги чи депресії	11 (67%)	4 (33%)	$\chi^2=1,88$ $p=0,17$
Помірна тривога чи депресія	4 (33%)	11 (67%)	-
Сильна тривога чи депресія	0 (0%)	0 (0%)	-

Відсутність проблем із самообслуговуванням	15 (100%)	15 (100%)	-
--	-----------	-----------	---

Примітка: Для оцінки вірогідності відмінностей використано критерій χ^2 - Пірсона. Рівень статистичної значущості вважався достовірним при $p < 0,05$.

Отже, у пацієток першої підгрупи дослідження, для яких були характерні виражені клінічні прояви, низький рівень PR-рецепторів (+), співвідношення PR-A/B (3:1) та різко знижений прогестерон крові, лікування проводилось згідно запропонованого нами алгоритму та полягало у застосуванні комбінованих оральних контрацептивів із високою антипроліферативною активністю гестагенного компонента (Дієногест).

6.3. Аналіз результатів гормональної терапії лікування ендометріозу на підставі анкети оцінки хронічного тазового болю та клінічного спостереження пацієток другої та третьої підгруп.

З метою повноцінного аналізу запропонованого нами алгоритму лікування, проведено оцінку його двох альтернативних варіантів реалізованих у пацієток другої та третьої підгруп. Пацієтки другої підгрупи (помірні клінічні прояви, високий рівень PR-рецепторів (+++), співвідношення PR-A/B (2:1) та знижений рівень прогестерону крові), згідно розробленого алгоритму отримували лікування, яке передбачало застосування комбінованих оральних контрацептивів із дроспіреноном як гестагенним компонентом. У пацієток третьої підгрупи (легкі клінічні прояви, помірний рівень PR-рецепторів (++) , баланс рецепторів PR-A\B (1:1), незначне зниження рівня прогестерону крові), згідно алгоритму використовувались комбіновані оральні контрацептиви, що містили дезогестрел.

До другої та третьої підгруп увійшли відповідно 18 та 17 пацієток із гістологічно верифікованим ендометріозом, яким призначалось лікування у відповідності другого та третього варіанту розробленого нами алгоритму лікування. Середній вік обстежених пацієток другої підгрупи становив $29,4 \pm 6,0$ років, третьої

– $31,2 \pm 5,9$ років, що відповідає репродуктивному віку (табл. 6.7). Аналіз репродуктивного анамнезу показав переважання первинного безпліддя у обох досліджуваних групах: 61% у другій та 76% у третій відповідно, що вказує на спільні патогенетичні механізми формування ендометріозу та його негативний вплив на репродуктивну функцію.

Таблиця 6.7.

Демографічна характеристика пацієток 2-ї та 3-ї підгруп

Показник	2-га група (n=18)	3-тя група (n=17)
Середній вік, років (M \pm SD)	29,4 \pm 6,0	31,2 \pm 5,9
Медіана (Me)	30	31
Мінімальний вік, років	21	18
Максимальний вік, років	42	40
Первинне безпліддя, n (%)	11 (61%)	13 (76%)
Вторинне безпліддя, n (%)	7 (39%)	4 (24%)

Примітка: Статистичну обробку даних проводили за критерієм χ^2 - Пірсона; різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 6.7, пацієтки другої та третьої підгруп були статистично порівняні за віком з структурою репродуктивного анамнезу ($p > 0,05$). Це підтверджує однорідність вибірок і дозволяє коректно оцінити ефективність різних варіантів призначеного лікування згідно розробленого алгоритму у подальшому аналізі.

Проведено порівняльний аналіз динаміки клінічних симптомів другої (n=18) та третьої підгруп (n=17) до та після запропонованого лікування згідно розробленого алгоритму (табл. 6.8 та табл. 6.9). Оцінка клінічних симптомів проводилась за критерієм «відсутність болю» (дихотомізація «відсутність/наявність»). Статистичну значущість змін усередині кожної підгрупи визначали за точним критерієм Фішера; відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Динаміка полегшення больового синдрому у пацієток 2-ї підгрупи після проведеного гормонального лікування

Симптом	Відсутність болю до лікування n(%)	Відсутність болю після лікування n(%)	p
Предменструальний біль	5 (28%)	15 (83%)	0.018
Дисменорея	0 (%)	5 (28%)	0.012
Нерегулярний тазовий біль	5 (28%)	14 (78%)	0.021
Диспареунія	1 (6%)	7 (39%)	0.067
Болючий стілець	15 (83%)	18 (100%)	0.093
Біль у попереку	4 (22%)	12 (67%)	0.041
Біль під час сечовипускання	16 (89%)	17 (94%)	0.082
Важкість під час сечовипускання	13 (72%)	16 (89%)	0.109

Примітка: Аналіз виконано за точним критерієм Фішера на 2x2 таблицях. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 6.8, у пацієток другої підгрупи спостерігалось покращення більшості клінічних показників. Значуще зниження больового синдрому спостерігалось по відношенню до предменструального болю ($p=0,018$), дисменореї ($p=0,012$), нерегулярного тазового болю ($p=0,021$) та болю в попереку ($p=0,041$). Слід відмітити, що нульове значення показника дисменореї до лікування не свідчить про відсутність даного клінічного симптома, а відображає відсутність категорії «повна відсутність болю». Після отриманого лікування 5 пацієток (28%) відзначили повну відсутність болю під час менструацій, тоді як у решти пацієток біль набув легкого чи помірною характеру. Таким чином, фіксоване збільшення частки осіб без болю відображає реальну редукцію інтенсивності дисменореї. Інші клінічні симптоми

також продемонстрували позитивну тенденцію до покращення без статистичної значущості ($p > 0,05$).

Таблиця 6.9

Динаміка полегшення больового синдрому у пацієток 3-ї підгрупи після проведеного гормонального лікування

Симптом	Відсутність болю до лікування n(%)	Відсутність болю після лікування n(%)	p
Предменструальний біль	6 (35%)	13 (76%)	0.063
Дисменорея	0 (%)	4 (24%)	0.018
Нерегулярний тазовий біль	5 (29%)	11 (65%)	0.023
Диспареунія	3 (18%)	8 (47%)	0.039
Болючий стілець	14 (82%)	17 (100%)	0.066
Біль у попереку	6 (35%)	13 (76%)	0.072
Біль під час сечовипускання	14 (82%)	17 (100%)	0.043
Важкість під час сечовипускання	12 (71%)	15 (88%)	0.084

Примітка: Статистичну обробку даних проводили за точним критерієм Фішера; достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

У пацієток третьої підгрупи також виявлено покращення клінічної симптоматики. Достовірні зміни відзначено за показниками дисменореї ($p=0,018$), нерегулярного тазового болю ($p=0,023$), диспареунії ($p=0,039$) та болю під час сечовипускання ($p=0,043$). Аналогічно, показник дисменореї демонструє зростання кількості пацієток, які повідомили про повну відсутність болю під час менструацій після отриманого лікування, тоді як до терапії всі мали різний ступінь вираженості болю. Це підтверджує ефективність застосованого варіанта терапії та зменшення як частоти, так і тяжкості больового синдрому. Інші показники мали позитивну динаміку, однак без статистичної значущості.

Порівняльний аналіз між підгрупами виявив, що у пацієток другої підгрупи позитивна динаміка була більш виражена, що може бути пов'язано з антимінералкортикоїдною та антиандрогенною дією дроспіренону. У пацієток третьої підгрупи позитивний ефект мав поступовий характер з переважанням нормалізації менструального циклу та зменшення інтенсивності больових проявів.

До початку запропонованого нами лікування наявність мажучих темно-коричневих виділень спостерігалась у 17 (94%) пацієток другої підгрупи, що свідчило про хронічний запальний компонент ендометрію (рис 6.5). Після шести місяців терапії частота проявів мажучих виділень суттєво зменшилась – лише у (44%) жінок спостерігались подібні симптоми, тоді як у 10 (56%) вони повністю зникли. Отже, зниження даного показника на 50% демонструє виражене покращення функціонального стану ендометрію.

На відміну від пацієток другої підгрупи, наявність мажучих виділень відмічалась у 17 (100%) пацієток третьої підгрупи, що додатково підкреслює високу частоту даного симптому при вираженій прогестероновій резистентності. Після проведеного комплексного лікування наявність мажучих виділень виявлено лише у 5 (29%) жінок, тоді як у 12 (71%) симптом повністю зник.

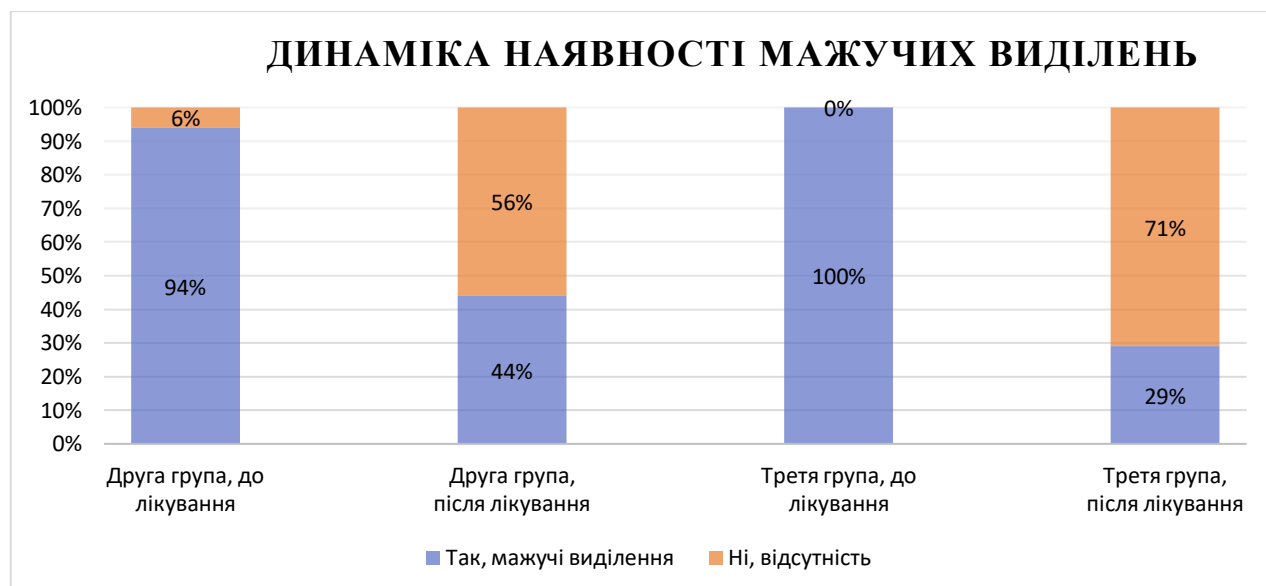


Рисунок. 6.5. Частота темно-коричневих мажучих виділень до та після лікування в другій та третій підгрупі пацієток.

Загалом, нами відмічено достовірне ($p < 0,05$ за критерієм χ^2 - Пірсона) зниження частоти прояву мажучих темно-коричневих виділень до та після менструацій у пацієнок обох підгруп. Найбільше зменшення симптому спостерігалось у третій підгрупі, що може свідчити про більш виражену чутливість до запропонованої нами терапії.

Оцінка результатів стосовно роботи шлунко-кишкового тракту та сечовидільної системи у пацієнок другої підгрупи показав: до призначеного лікування 6 (33%) пацієнок відмічали скарги на порушення акту дефекації, а саме відчуття неповного спорожнення кишечника, а у 7 (39%) пацієнок відмічались наявність епізодів запорів (табл 6.10). Після курсу лікування частота симптомів достовірно зменшилася ($p < 0,05$), що вказує на нормалізацію роботи функцій кишечника. Скарги на неповне спорожнення сечового міхура до лікування відмічали 9 (50%) пацієнок, а після лікування лише 5 (28%), $p = 0,041$. Ознак наявності крові у калі та сечі не спостерігалось як до лікування так і після.

Таблиця 6.10

Динаміка клінічних симптомів у пацієнок другої підгрупи до та після 6-місячного лікування

Симптом	До лікування (n=18)	Після лікування (n=18)	p
Відчуття неповного спорожнення кишечника	11 (61%) – ніколи 6 (33%) – дуже рідко 1 (6%) – дуже часто	17 (94%) – ніколи 1 (6%) – дуже рідко	0,032
Запори	10 (56%) – ніколи 7 (39%) – дуже рідко 1 (6%) – дуже часто	17 (94%) – ніколи 1 (6%) – дуже рідко	0,028
Відчуття неповного спорожнення сечового міхура	9 (50%) – ніколи 8 (44%) – дуже рідко 1 (6%) – дуже часто	13 (72%) – ніколи 5 (28%) – дуже рідко	0,041
Наявність крові у калі (під час менструацій)	18 (100%) – ніколи	18 (100%) – ніколи	1,000

Наявність крові у сечі (під час менструацій)	15 (100%) – ніколи	15 (100%) - ніколи	1,000
--	--------------------	--------------------	-------

Примітка: Для статистичного аналізу використовувався критерій χ^2 - Пірсона.

Різниця вважалась статистично достовірною при $p < 0,05$.

У пацієток третьої підгрупи до лікування частіше спостерігались функціональні порушення шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у порівнянні з пацієтками другої підгрупи (табл 6.11). Відчуття неповного спорожнення кишечника до початку терапії спостерігалось у 6 (35%) пацієток, запори – у 5 (30%). Після проведеного лікування дані симптоми практично зникли, що відображається значним покращенням ($p < 0,05$). Також спостерігалось зменшення частоти скарг на відчуття неповного спорожнення сечового міхура з 47% до 18% ($p = 0,032$). Випадків появи крові у калі чи сечі не зафіксовано впродовж всього періоду спостереження.

Таблиця 6.11

Динаміка клінічних симптомів у пацієток третьої підгрупи до та після 6-місячного лікування

Симптом	До лікування (n=17)	Після лікування (n=17)	p
Відчуття неповного спорожнення кишечника	11 (65%) – ніколи 5 (20%) – дуже рідко 1 (6%) – дуже часто	17 (100%) - ніколи	0,011
Запори	12 (71%) – ніколи 3 (18%) – дуже рідко 2 (12%) – дуже часто	17 (100%) - ніколи	0,018
Відчуття неповного спорожнення сечового міхура	9 (53%) – ніколи 6 (35%) – дуже рідко 2 (12%) – дуже часто	14 (82%) – ніколи 3 (18%) – дуже рідко	0,032

Продовження таблиці 6.11

Наявність крові у калі (під час менструацій)	15 (100%) – ніколи	15 (100%) – ніколи	1,000
Наявність крові у сечі (під час менструацій)	15 (100%) - ніколи	15 (100%) - ніколи	1,000

Примітка. Для статистичного аналізу використовувався критерій χ^2 - Пірсона. Різниця вважалась статистично достовірною при $p < 0,05$.

У пацієнок другої підгрупи після проведеного шестимісячного лікування спостерігалось зниження потреби у використанні знеболювальних препаратів ($p < 0,05$) (рис 6.6). Частота застосування аналгетиків зменшилася з 4 (22%) до 1 (6%) ($p = 0,039$), а частота використання НПЗП – з 8 (44%) до 2 (11%) ($p = 0,027$). У третій підгрупі також відзначено статистично достовірне зменшення потреби в анальгетиках та НПЗП. Так до початку терапії НПЗП застосовували 9 (53%) пацієнок, після лікування – 1 (6%) ($p = 0,018$). Анальгетики, що приймалися епізодично (у 1 пацієнтки, 6%), а після лікування не використовувалися. Отримані результати свідчать про зменшення вираженості больового синдрому та покращення якості життя після лікування.

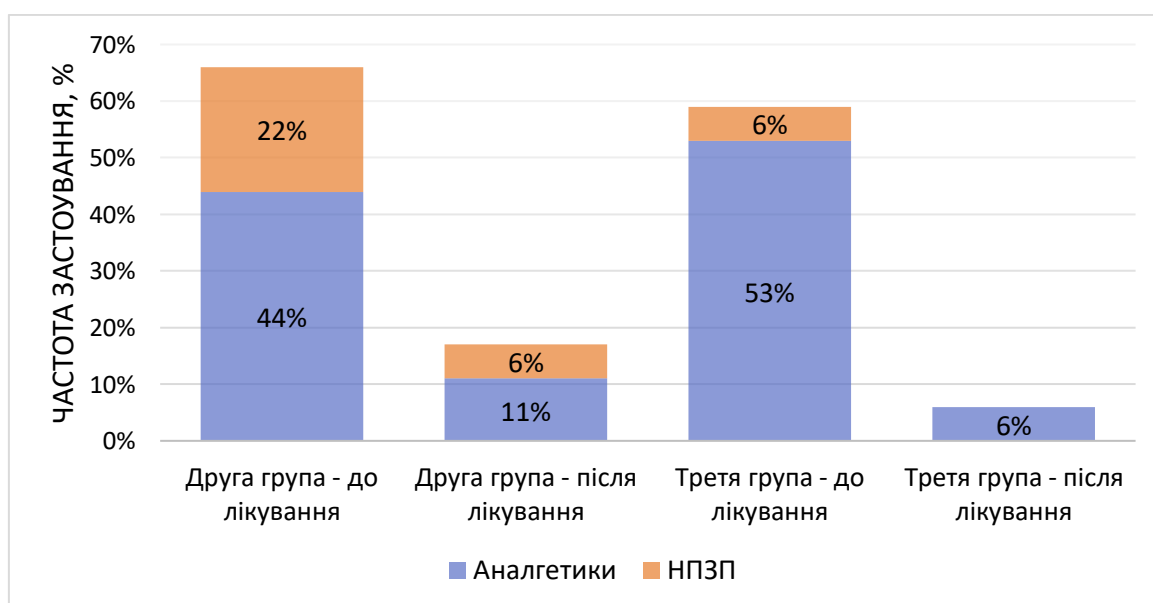


Рисунок 6.6. Необхідність застосування знеболюючих препаратів (2 та 3 підгрупи)

Примітка. Для статистичної обробки результатів використовувався критерій χ^2 - Пірсона. Різниця вважалась статистично достовірною при $p < 0,05$.

У пацієнок другої та третьої підгруп, спостерігалось покращення рівня загальної самооцінки стану здоров'я після проведеного нами лікування (рис 6.7). Так, у другій підгрупі середній рівень оцінки зріс із 70% до 90% ($p < 0,05$), а третій – із 72% до 81% ($p < 0,05$). Отримані результати демонструють позитивний вплив призначеної терапії на якість життя пацієнок, зменшення інтенсивності больового синдрому та покращення загального самопочуття.

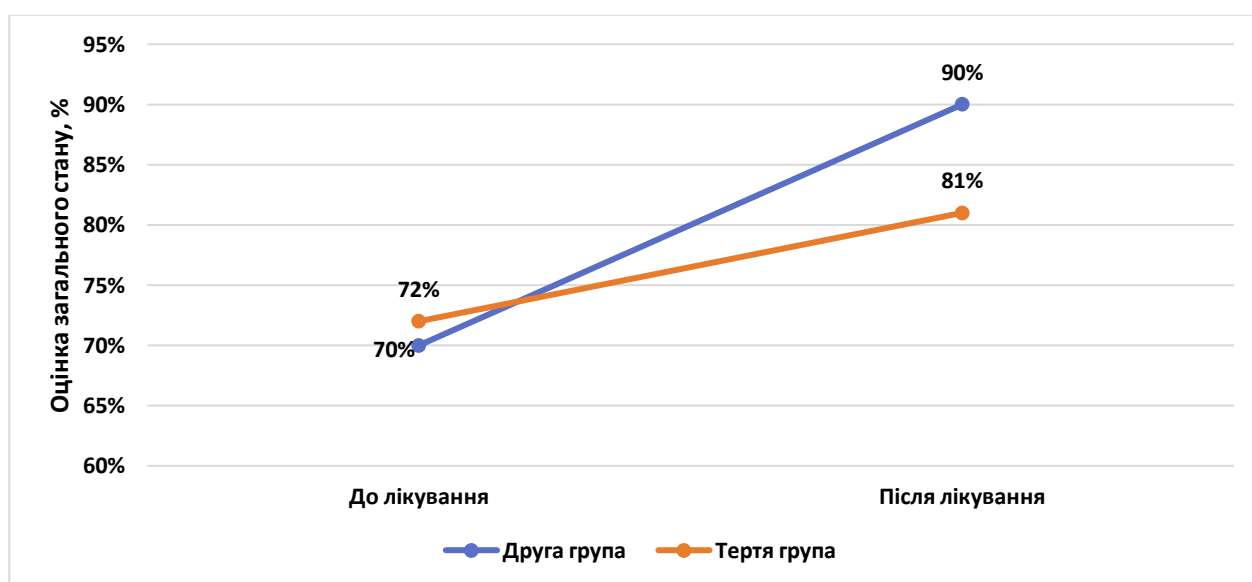


Рисунок 6.7. Оцінки загального стану у пацієнок другої та третьої підгруп.

Примітка: Для статистичного аналізу використовувався точний критерій Фішера. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

У пацієнок другої підгрупи після проведеного лікування також спостерігалась позитивна динаміка клініко-функціональних показників (табл 6.12). Частка жінок, які не мали проблем із виконанням звичних справ, зросла з 78% до 94% ($\chi^2 = 7,52$; $p = 0,009$), тоді як кількість пацієнок із помірними труднощами зменшилася із 22% до 6%. Відсутність болю або дискомфорту збільшилась з 22% до 89% ($\chi^2 = 10,12$; $p = 0,0015$), що вказує на істотне зниження больового синдрому. Помірний біль залишався лише у 11% випадків. Психоемоційний стан також покращився: рівень відсутності тривоги або депресії зріс із 44% до 50%, хоча різниця не досягнула

статистичної значущості ($p < 0,05$). Варто зазначити, що усі пацієнтки другої підгрупи зберігали стабільну відсутність проблем із самообслуговуванням (100%).

Таблиця 6.12

Динаміка клініко-функціональних показників у пацієток другої групи до та після проведеного лікування

Показник	До лікування n (%)	Після лікування n (%)	p
Відсутність проблем із виконанням звичних справ	14 (78%)	17 (94%)	$\chi^2=7,52$ $p=0,009$
Наявність деяких проблем із виконання звичних справа	4 (22%)	1 (6%)	-
Неможливість виконання звичних справа	0 (0%)	0 (0%)	-
Відсутність болю чи дискомфорту	4 (22%)	16 (89%)	$\chi^2=10,12$ $p=0,0015$
Помірний біль чи дискомфорт	13 (72%)	2 (11%)	-
Сильний біль чи дискомфорт	1 (6%)	0 (0%)	-
Відсутність тривоги чи депресії	8 (44%)	9 (50%)	$p < 0,05$
Помірна тривога чи депресія	10 (56%)	9 (50%)	-
Сильна тривога чи депресія	0 (0%)	0 (0%)	-
Відсутність проблем із самообслуговуванням	18 (100%)	18 (100%)	-

Примітка: Для статистичного аналізу використовувався точний критерій Фішера та χ^2 - Пірсона. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

У пацієток третьої підгрупи спостерігалася схожа тенденція, однак менш вираженого характеру порівняно з другою підгрупою (табл 6.13). Відсутність проблем

із виконанням звичних справ зростає з 82% до 100% ($\chi^2=6,25$; $p=0,012$). Відсутність болю або дискомфорту зростає з 47% до 94% ($\chi^2=9,76$; $p=0,002$). Помірний біль зменшився з 47% до 6%, сильний біль не спостерігався після лікування. Психоемоційний компонент покращився незначно: кількість пацієнток без тривоги або депресії підвищилася з 41% до 47% ($p>0,05$). Як і в попередніх підгрупах, відсутність проблем із самообслуговуванням зберігалася на рівні 100%.

Таблиця 6.13

Динаміка клініко-функціональних показників у пацієнток третьої підгрупи до та після проведеного лікування

Показник	До лікування n (%)	Після лікування n (%)	p
Відсутність проблем із виконанням звичних справ	14 (82%)	17 (100%)	$\chi^2=6,22$ $p=0,012$
Наявність деяких проблем із виконання звичних справа	3 (22%)	0 (0%)	-
Неможливість виконання звичних справа	0 (0%)	0 (0%)	-
Відсутність болю чи дискомфорту	8 (47%)	16 (94%)	$\chi^2=9,76$ $p=0,002$
Помірний біль чи дискомфорт	8 (47%)	1 (6%)	-
Сильний біль чи дискомфорт	1 (6%)	0 (0%)	-
Відсутність тривоги чи депресії	7 (41%)	8 (47%)	$p<0,05$
Помірна тривога чи депресія	10 (59%)	9 (53%)	-
Сильна тривога чи депресія	0 (0%)	0 (0%)	-
Відсутність проблем із самообслуговуванням	17 (100%)	17 (100%)	-

Примітка: Для статистичного аналізу використовувався точний критерій Фішера та χ^2 - Пірсона. Різницю вважали достовірною при $p<0,05$.

Таким чином, отримані нами результати клінічного спотереження за пацієнтками трьох досліджуваних підгруп дозволяють констатувати покращення більшості оцінених показників після проведеного шестимісячного лікування. Застосування розробленого нами алгоритму гормональної терапії сприяло зменшенню частоти больового синдрому, нормалізації функції інших органів та систем, зменшенню потреби у знеболюючих препаратах, а також покращенню психоемоційного компонента.

Отримані нами дані демонструють, що ефективність терапії була найвищою у пацієток другої підгрупи, які отримували комбіновану прогестагенову схему з антиандрогеним ефектом, тоді як у першій підгрупі спостерігалось помірне, а в третій стабільне, але менш виражене покращення клінічних показників. У всіх підгрупах зберігалась висока здатність до самообслуговування, а якість життя підвищилась за рахунок зменшення болю, нормалізації менструального циклу та зниження рівня тривожності.

Загалом отримані результати демонструють, що запропонований алгоритм ведення пацієток із ендометріозом є клінічно обґрунтованим і забезпечує комплексний вплив як на соматичні, так і на психоемоційні компоненти захворювання. Це підтверджує доцільність подальшого впровадження даного підходу в клінічну практику.

6.4. Динаміка прогестеронового профілю у пацієток із ендометріозом після лікування.

Визначення рівня прогестерону сироватки крові проводилось у фолікулярну фазу менструального циклу до та після лікування, що в свою чергу допомагало оцінити функціональну активність яєчників і ступінь відновлення гормональної чутливості ендометрію.

Варто зазначити, що оцінка показників прогестерону сироватки крові у групі порівняння не проводилась, оскільки пацієтки цієї групи не отримували гормонального лікування у післяопераційному періоді, а їхні результати використовувалися виключно як контрольні орієнтири. Пацієтки групи порівняння

мали подібну клінічну симптоматику, однак під час оперативного втручання вогнища ендометріюїдних гетеротопій не були візуалізовані, а гістологічне дослідження біоптатів із найбільш типових локалізацій патологічного процесу підтвердило відсутність ендометріюїдної тканини. При цьому рівень прогестерону у більшості жінок групи порівняння залишався в межах фізіологічної норми фолікулярної фази, що підтверджує відсутність ендометріоз-асоційованої прогестеронової резистентності та обґрунтовує їх використання як порівняльної групи.

До початку лікування, зниження рівня прогестерону відносно фізіологічних меж фолікулярної фази (0,31-1,52 нг/мл) спостерігалось у всіх трьох підгрупах основної групи (табл 6.14). Середні показники становили $0,115 \pm 0,048$ нг/мл у першій підгрупі, $0,142 \pm 0,074$ нг/мл у другій та $0,069 \pm 0,029$ нг/мл у третій, що підтверджує наявність прогестеронової недостатності різного ступеня вираженості, асоційованої з рецепторною резистентністю ендометрію.

Таблиця 6.14

Показники рівня прогестерону у підгрупах основної групи до та після лікування.

Підгрупа	Прогестерон до лікування (M \pm SD, нг/мл)	Прогестерон після лікування (M \pm SD, нг/мл)	p - значення	Інтерпритація
1 (n=15) Препарати дієногесту	$0,115 \pm 0,048$	$1,18 \pm 0,24$	< 0,01	Нормалізація до верхньої межі норми
2 (n=18) КОК з дроспіреноном	$0,142 \pm 0,074$	$0,87 \pm 0,19$	< 0,05	Часткова нормалізація
3 (n=17) КОК з дезогестрелом	$0,069 \pm 0,029$	$0,58 \pm 0,16$	>0,05	Тенденція до підвищення

Примітка: Достовірність різниць визначено за t-критерієм Стюдента.

Після отриманого шестимісячного лікування відзначалась позитивна динаміка показників у всіх трьох підгрупах, проте ступінь нормалізації залежав від характеру терапії. У першій підгрупі, де застосовувалась монотерапія препаратами дієногесту, рівень прогестерону достовірно підвищився до $1,18 \pm 0,24$ нг/мл ($p < 0,01$), що відповідало межах норми фолікулярної фази менструального циклу та відображало відновлення гормональної чутливості ендометрію. У другій підгрупі, яка отримувала комбіновані оральні контрацептиви з дроспіреноном, рівень прогестерону зріс до $0,87 \pm 0,19$ нг/мл ($p < 0,05$), тобто часткова нормалізація без досягнення повного фізіологічного рівня. У третій підгрупі (КОК з дезогестрелом) підвищення рівня прогестерону було незначним – $0,58 \pm 0,16$ нг/мл ($p > 0,05$), що свідчить лише про тенденцію до покращення.

Отримані результати демонструють, що застосування різних схем гормональної терапії призводить до поліпшення прогестеронового профілю у пацієток з ендометріозом, однак вираженість ефекту залежить від механізму дії препарату та початкової тяжкості процесу. При більш тяжких клінічних формах ефективною є монотерапія дієногестом, яка забезпечує повноцінне відновлення гормональної чутливості ендометрію, тоді як комбіновані препарати можуть бути доцільними при помірних або легких формах перебігу ендометріозу, підтримуючи стабільність гормонального фону без надмірного впливу на рівень прогестерону.

Отримані дані свідчать про позитивний вплив алгоритмізованої терапії на відновлення прогестеронової чутливості, що підтверджує доцільність індивідуального вибору гормональної схеми відповідно до клінічних проявів ендометріозу.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Ендометріоз – розповсюджене хронічне захворювання жінок репродуктивного віку, що характеризується наявністю ендометріоподібного епітелію та\або стромы за межами ендометрію, як правило, з пов'язаним запальним компонентом [1,2]. Поширеність ендометріозу складає понад 300 мл жінок репродуктивного віку, а у структурі гінекологічних захворювань ендометріоз займає лідируючі позиції. Об'єднана оцінка поширеності ендометріозу незалежно від клінічних симптомів, стадії захворювання, форми ендометріозу, діагностичного методу, показала, що поширеність ендометріозу становить близько 18 % [8,9].

У 50% пацієток з проблемами фертильності діагностуються вогнища ендометріюїдних гетеротопій. Ендометріоз здійснює суттєвий вплив на фертильність, маючи здатність викликати спайки, фіброз маткових труб, запалення тазових тканин [5].

У сучасній науковій літературі ендометріоз розглядається як системний стан, а його вплив пов'язаний не лише з місцем локалізації, стадією та формою ендометріозу, виходячи з того що в основі патогенезу ендометріозу лежить запальний стан та гормальні зміни, це призводить до багатьох різнонаправлених ефектів захворювання, з високою поширеністю інших станів, включаючи проблеми психічного здоров'я [10, 11,12].

Сьогодні, ендометріоз характеризується імплантацією ендометріюїдної тканини за межами порожнини матки, що в свою чергу викликає широкий спектр симптомів [13,14,15]. Імпантовані стромальні клітини та залози представляють собою лише незначний компонент ендометріюїдних гетеротопій, проте досить часто вони відсутні в інших формах хвороби [16,17].

Дослідження перитонеального ендометріозу з локалізацією ендометріюїдних гетеротопій безпосередньо на очеревині показують, що компонент залозистого епітелію ендометрію часто можна спостерігати глибоко у фіброзно-м'язовій тканині без навколишньої стромы [18,19,20]. На відміну від перитонеальних уражень

ендометріозом, у 40% ендометріом яєчників епітелій ендометрію не ідентифікується, а внутрішня поверхня ендометріюїдних кіст покрита лише фіброзною тканиною [21,22]. Глибокі інфільтративні ендометріюїдні вогнища гістологічно складаються з невеликої кількості строми та залозистого епітелію ендометрію, розсіяного у великій кількості фіброзно-м'язової тканини. Незважаючи на фіброзний компонент ендометріюїдних вогнищ, припускається, що стромальні клітини можуть диференціюватись у міофіброласти і виробляти колаген типу I. Підвищення вироблення колагену типу I міофіброластами сприяє підвищенню формування фіброзного компоненту ендометріюїдних вогнищ [23,24,25,26].

Уваги заслуговує тазовий злуковий процес, який може сприяти виникненню деяких класичних симптомів ендометріюзу, таких як глибока диспареунія, хронічний тазовий біль які відіграють вагому роль у формуванні ендометрію та глибокого інфільтративного ендометріюзу. Важливо, що тазові злуки не містять компонентів ендометрію, але незважаючи на це є важливою патологічною характеристикою ендометріюзу [27,28].

Виділяють декілька типів ендометріюзу: ендометріюз яєчників – проявляється у вигляді поверхневих уражень та у вигляді сформованих пухлин яєчників (ендометріюми), перитонеальний ендометріюз може протікати в різних формах: білі, червоні, чорно-блакитні та чорні вогнища, глибокий інфільтративний ендометріюз та ендометріюз інших локалізацій [29].

Серед основних клінічних симптомів ендометріюзу можна виділити дисменорею, диспареунію, хронічний тазовий біль, рясні менструальні виділення, безпліддя. Інші стани пов'язані з ендометріюзом можуть включати синдром подразненого кишечника, нерегулярний тазовий біль, мігрень, біль у попереку, значно впливають на загальний фізичний, психічний та соціальний стан. В деяких випадках захворювання може мати безсимптомний перебіг, а для діагностики ендометріюзу в середньому потрібно 8 років [36,37,38,39,40].

Таким чином, дослідження ендометріюзу викликає інтерес дослідників уже не одне десятиліття. Незважаючи на значний інтерес, труднощі постановки первинного діагнозу пов'язані з відсутністю універсальних діагностичних критеріїв та досить

різноманітну симптоматику. Наведені фактори сприяють затримці між початком первинних симптомів і постановкою первинного діагнозу, що в кінцевому результаті, значно погіршує ефективність лікування [41,42,43,44].

Прогестерон - стероїдний гормон, який виробляється яєчниками, корою наднирникових залоз та плацентою, відіграє ключову роль у регуляції репродуктивної функції жінок. Прогестерон відомий своїм антиестрогенним ефектом, в свою чергу стимулюючи перехід ендометрію від проліферативної до секреторної фази менструального циклу [47]. Основними тканинами-мішенями для дії прогестерону є стромальні та епітеліальні клітини ендометрію, клітини гладких м'язів в міометрії, а також залозисті епітеліальні клітини та стромальні фібробласти шийки матки. Ефект дії прогестерону в цих клітинах здійснюється через взаємодію із специфічними рецепторами прогестерону (PGR) [48,49].

Сьогодні відомо про дві групи PGR: ядерні PGR, які функціонують як фактори транскрипції, активовані лігандом безпосередньо впливаючи на експресію генів та сімейство PR, які знаходяться на поверхні клітини, пов'язані структурно з рецепторами, опосередковуючи прямі негеномні дії прогестерону [50,51,52,53]. Вважається, що дія прогестерону в жіночій репродуктивній системі в першу чергу обумовлена функціонуванням ядерних PGR. Фізіологічна актуальність мембранних PGR незначна, порівняно з ядерними PGR, це трактується з відносно низькою здатністю мембранних PGR зв'язувати прогестерон [54].

Ізоформа рецептору прогестерону А (PGR-A) та ізоформа рецептору прогестерону В (PGR-B) – це два основних ядерних рецептора прогестерону, закодовані одним і тим ж геном, які мають спільні структури та функціональні елементи. PGR-A це білок 94 кДа, в свою чергу PGR-B білок 114 кДа, який містить 164 додаткові амінокислоти на N-терміналі [55]. Відомо що PGR-A та PGR-B зв'язуються з одними і тими ж стероїдними гормонами, які мають подібну зв'язувальну активність, але мають різну транскрипційну здатність [56]. PGR-A та PGR-B є протилежними системами, через які клітини мішені здійснюють контроль реакції на прогестерон для нормальної чутливості тканини ендометрію до прогестерону, важливе вірно функціонуюче співвідношення PGR-A/PGR-B.

Вважається, що під час домінування PGR-A зменшується реакція на прогестерон, тоді як домінування PGR-B сприяє передачі сигналу прогестерону [57,58,59].

Резистентність до прогестерону при ендометріозі проявляється як невдала активація прогестеронових рецепторів (PGR) або невдала транскрипція цільового гена прогестерону в присутності біодоступного прогестерону. Згідно останніх даних, резистентність до прогестерону встановлена як в ендометріюїдних ураженнях, так і в еутопічному ендометрії жінок з ендометріозом. Втрата чутливості до прогестерону має досить важкі наслідки в обох випадках, так як сигналізація прогестерону важлива для протидії проліферації, викликаній естрогеном та сприяє децидуалізації, що означає, що наявність резистентності до прогестерону може сприяти росту ендометріюїдних уражень та розвитку нерцептивного ендометрію [60,61,62,63]. Проведені дослідження підтверджують пряму залежність між втратою рецепторів прогестерону (PGR) з втратою чутливості до прогестерону [64,65]. В свою чергу, дослідження, у яких проводилась диференціація ізоформ прогестерону (PGR-A та PGR-B) виявили зменшення PGR-B в ендометріюїдних вогнищах та у еутопічному ендометрії, тоді як показники рівнів PGR-A були досить суперечливими [66,67,68,69]. Також існують докази, що вказують на гіперметилування промоторів і дисрегуляцію мікроРНК як потенційних механізмів втрати ізоформи PGR-B при ендометріозі. Ці дані тільки підтверджують важливість належного функціонування співвідношення PGR-A/PGR-B та вказуються на роль дисбалансу рецепторів прогестерону в патогенезі ендометріозу [70,71].

Таким чином, на підставі аналізу сучасних наукових публікацій щодо патогенезу ендометріозу, ролі прогестеронової резистентності та особливостей експресії прогестеронових рецепторів в ендометріюїдних гетеротопіях, а також з урахуванням необхідності розроблення лікувальних підходів і стандартизації оцінки клінічних проявів та якості життя, метою нашого дослідження було розробити та впровадити методику патогенетично обґрунтованого комплексного лікування на підставі вивчення рівня прогестерону в крові в залежності від наявності та кількості прогестеронових рецепторів в ендометріюїдних гетеротопіях при ендометріозі, розробити анкету оцінки хронічного тазового болю у пацієток з ендометріозом,

розробити алгоритм лікування пацієток із ендометріозом з урахуванням клінічних, гормональних та імуногістохімічних показників, оцінити вплив хірургічного та гормонального лікування на симптоми та якість життя у пацієнтів із діагностованим ендометріозом.

Відповідно до основної мети та завдань наукового дослідження клінічні групи були представлені наступним чином :

Основну групу (50 жінок) становили хворі на гістологічно підтверджений ендометріоз, у яких захворювання було діагностовано після оперативного втручання та відповідало характерним клінічним проявам захворювання.

Основна група, в свою чергу, була розподілена на три підгрупи залежно від клінічних проявів, рецепторного профілю та запропонованого лікування згідно алгоритму:

Підгрупа 1 (n=15) - пацієтки з важкими клінічними проявами, низьким рівнем PR-експресії, та зсувом співвідношення PR-A/PR-B до 3:1, що поєднувалось зі зниженим рівнем прогестерону в крові. Пацієткам цієї підгрупи призначали монотерапію препаратами дієногесту.

Підгрупа 2 (n=18) - пацієтки з помірними проявами захворювання, високим рівнем PR-експресії та співвідношенням PR-A/PR-B = 2:1, зі зниженим рівнем прогестерону крові. Пацієткам другої підгрупи призначались комбіновані оральні контрацептиви з дроспіреноном.

Підгрупа 3 (n=17) – пацієтки з легким ступенем клінічних проявів, помірним рівнем PR-експресії та збалансованим співвідношенням PR-A/PR-B = 1:1, із незначним зниженням рівня прогестерону. Пацієткам призначались КОК із дезогестрелом.

Групу порівняння склали 50 жінок з аналогічними скаргами, яким також було проведено оперативне втручання, проте гістологічних ознак ендометріозу не виявлено, а клінічні показники слугували контролем для порівняння даних параклінічного обстеження хворих основної групи спостереження.

Загальна кількість обстежених - 100 осіб.

Визначення наявності ендометріозу у хворих проводилося за даними клінічного перебігу (на підставі результатів анкетування з використанням опитувальника для оцінки інтенсивності тазового болю), оцінки результатів трансвагінального ультразвукового дослідження, результатами лабораторного обстеження та даними результатів лапароскопії, патогістологічного та імуногістохімічного досліджень.

Аналіз вікового складу обстежених пацієнок продемонстрував відсутність статистично значущих відмінностей між основною групою та групою порівняння ($p > 0,05$). Водночас відмічалася тенденція до переважання пацієнок віком понад 30 років в основній групі та осіб молодшого репродуктивного віку (20–30 років) у групі порівняння, що може свідчити про прогресування ендометріозу з віком.

Варто зазначити, що під час проведеного нами дослідження було встановлено, що у пацієнок основної групи частіше виявлялись соціально-гігієнічні, медико-демографічні та соціально-психологічні фактори ризику розвитку ендометріозу порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Зокрема, несприятливі соціально-гігієнічні фактори мали місце у 54% пацієнок основної групи, тоді як у групі порівняння – 30%. Медико-демографічні фактори ризику виявлялися у 36% жінок основної групи проти 12% у групі порівняння. Соціально-психологічні чинники зустрічалися відповідно у 10% та 6% обстежених пацієнок.

Аналіз перенесених захворювань показав, що у жінок з ендометріозом частіше реєструвалися гострі респіраторно-вірусні захворювання (72% проти 52%), ангіни (52% проти 16%), захворювання дихальних шляхів (44% проти 8%).

Отримані нами результати свідчать про вплив несприятливих соціальних, медико-демографічних та психоемоційних факторів, а також частих інфекційних запальних захворювань в анамнезі на формування та прогресування ендометріозу, що підтверджує їх важливу роль у патогенезі даної патології.

Різноманітні порушення менструальної функції (гіпоменструальний синдром, дисфункційні маткові кровотечі, гіперполіменорея, альгодисменорея, у хворих з ендометріозом зустрічались значно частіше ($p < 0,05$) ніж у жінок групи порівняння.

Так, нормальна менструальна функція у контрольній групі жінок мала місце у 64% випадків, проти 16% у вагітних з ендометріозом ($p < 0,05$). Запальні захворювання геніталій відповідно 16,0 і 76,0% ($p < 0,05$), ерозія шийки матки 12,0 і 42,0 % ($p < 0,05$), безпліддя в анамнезі 14,0 і 64,0%. Наведені дані свідчать про певну роль гінекологічних захворювань в анамнезі у виникненні ендометріозу, що знайшло відображення в літературних даних [93,128,132].

Слід зазначити, що при проведенні оцінки тазового болю нами була модифікована та впроваджена анкета, за якою детально було вивчено клінічні прояви ендометріозу у кожної пацієнтки, а також репродуктивна функція та проведена оцінка попередньої терапії. За даними проведеного опитування нами було виявлено, що в 82% хворих основної групи в клінічних проявах переважав больовий синдром: в 60% це був виражений предменструальний біль, болючі менструації в 88% та наявність кровомазань в 74% в міжменструальний період. У 45% хворих спостерігалось порушення функції сечового міхура у вигляді важкості його спорожнення та болю при сечовипусканні. У незначній кількості пацієнток основної групи (в 20%) визначалися порушення акту дефекації та больовий синдром.

Застосування модифікованої нами анкети для оцінки тазового болю забезпечило можливість об'єктивної оцінки клінічних проявів ендометріозу, підвищило інформативність динамічного спостереження за пацієнтками та сприяло оптимізації індивідуальної лікувальної тактики і порівняльній оцінці ефективності хірургічного, медикаментозного лікування та їх поєднання.

Застосування анкети для оцінки тазового болю на етапі первинного обстеження забезпечило персональний підхід до клінічної оцінки пацієнток основної та порівняльної груп і створило підґрунтя для подальшого порівняльного аналізу результатів лікування.

Критеріями включення пацієнток у дослідження були:

- репродуктивний вік пацієнток;
- наявність безпліддя нез'ясованої етіології;
- відсутність органічної патології за даними допоміжних методів діагностики;

- хронічний тазовий біль;
- погіршення якості життя.

Критеріями виключення були:

- менопауза;
- злякисні новоутворення;
- інша гінекологічна патологія (лейоміома тіла матки, генітальний пролапс);
- наявність оперативних втручань на органах малого тазу (резекція глибокого інфільтративного ендометріозу).

Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації, етичного кодексу лікаря України, добровільної участі та інформування хворого про характер дослідження.

Під час анкетування кожна пацієнтка вказувала: ПІБ, дату народження та контактний номер телефону, інформаційні деталі (зріст та вагу). Анкета для оцінки тазового болю була розподілена на 6 основних блоків, що включали оцінку клінічних проявів ендометріозу, до них відносились: загальні питання стосовно тазового болю, інформація стосовно роботи кишечника та сечового міхура, медична терапія, оцінка репродуктивної функції, оперативні втручання з приводу ендометріозу. Також, дана анкета включала 2 додаткових блока запитань, які описували стан здоров'я на момент первинного огляду.

Основну групи склали 50 пацієнтів із безпліддям та клінічними проявами ендометріозу, яким було проведено оперативне втручання в об'ємі: лапароскопії, висічення видимих вогнищ ендометріїдних гетеротопій. Групу порівняння склали 50 пацієнтів із безпліддям без яскраво виражених клінічних проявів ендометріозу, яким також було проведено оперативне втручання у об'ємі: діагностичної лапароскопії із прицільною біопсією парієтальної очеревини у найбільш типових місцях локалізації ендометріозу.

Обстеження та підготовка до операції проводилися на основі загальноприйнятих вимог (наказ МОЗ України № 503 від 28.12.2002).

Оцінка отриманих результатів проводилась у відповідності до розподілених блоків питань, так перший блок складався із 10 окремих запитань та стосувався різних типів болю.

Порівняльний аналіз частоти клінічних симптомів першого блоку питань анкети для оцінки хронічного тазового болю між основною групою та групою порівняння засвідчив наявність статистично значущих відмінностей у більшості досліджуваних показників ($p < 0,05$). Частіше у пацієток основної групи реєструвалися предменструальний та менструальний біль, нерегулярний тазовий біль, диспареунія, болючі дефекації під час менструацій, біль у поперековій ділянці та сечовому міхурі, а також дизуричні розлади. Найбільш виражені відмінності відмічались щодо міжменструальних кров'янистих виділень, які значно частіше спостерігалися у пацієток з ендометріозом.

Узагальнені результати статистичного аналізу основних клінічних симптомів наведені у таблиці 7.1

Таблиця 7.1

Узагальнення оцінка хронічного тазового болю

Клінічний симптом	х-критерій Пірсона	р-значення	Статистична значимість
Предменструальний біль	6,80	0,0091	+
Дисменорея	21,27	<0,0001	++
Нерегулярний тазовий біль	16,01	0,0001	++
Диспареунія	21,27	<0,0001	++
Болючий стілець під час менструацій	9,00	0,0027	+
Біль у поперековій ділянці	4,85	0,0027	+
Біль у сечовому міхурі	5,53	0,0187	+
Важкість при сечовипусканні	15,37	0,0001	++
Міжменструальні кров'янисті виділення	70,81	<0,0001	+++

Примітка. +: $p < 0,05$ – достовірні відмінності;

++: $p < 0,01$ – високостовірні відмінності;

+++: $p < 0,001$ – дуже високостовірні відмінності

Отримані нами дані підтверджують високу інформативність та діагностичну цінність анкети для оцінки больового синдрому та супутніх клінічних проявів, а також доцільність її використання в комплексній оцінці перебігу захворювання.

Другий блок питань проведеного нами анкетування стосувався оцінки функціональних особливостей кишечника та сечового міхура та складався з 5-ти питань, оцінка проводилась відносно ступеня прояву симптомів (рис 7.1).

Статистичне опрацювання другого блоку питань показало переважання порушень з боку кишечника та сечового міхура у пацієток основної групи порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Найбільш частим симптомом були закрепи, які частіше реєструвалися у жінок з ендометріозом ($p < 0,001$). Також у пацієток основної групи частіше відзначалося відчуття неповного спорожнення сечового міхура ($p < 0,01$).

Водночас, відчуття неповного спорожнення кишечника не демонструвало статистичних відмінностей між групами ($p > 0,05$), що засвідчувало про його меншу діагностичну цінність.

Варто відмітити, що ознак домішок крові у калі або сечі під час менструації в обстежених жінок не виявлено.

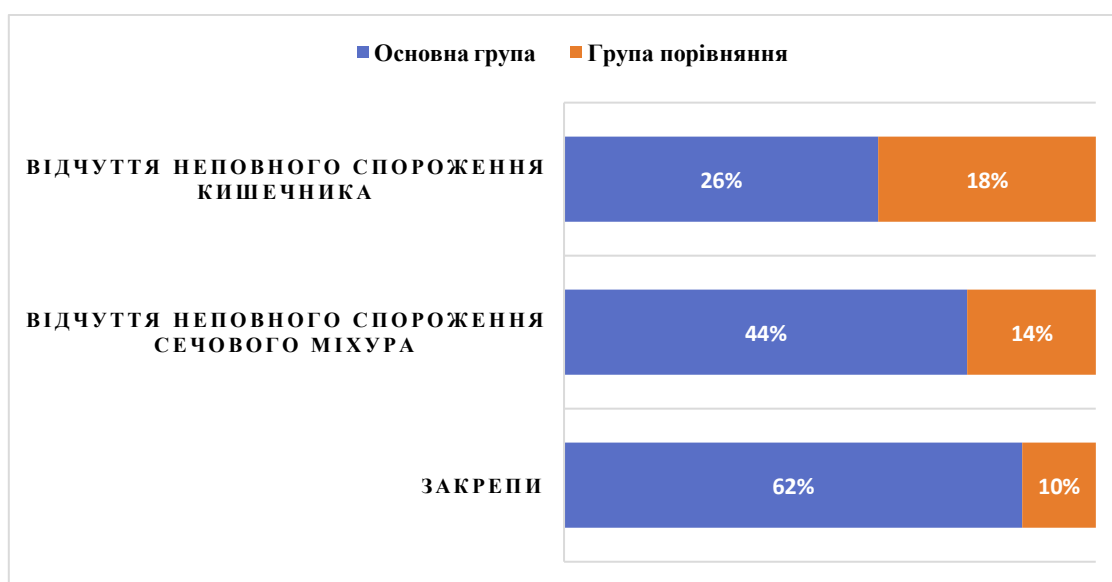


Рис. 7.1. Узагальнена характеристика симптомів з боку кишечника та сечового міхура у пацієток основної групи та групи порівняння.

Отримані результати підтвердили, що ураження кишечника та сечового міхура є характерними проявами ендометріозу та мають важливе значення для комплексної клінічної оцінки пацієнок.

Результати оцінки третього блоку питань, який стосувався медичної терапії, засвідчили, що комбіновані оральні контрацептиви як метод терапії спрямований на полегшення клінічних проявів ендометріозу, отримувало 78% пацієнтів основної групи та 26% пацієнтів контрольної групи, але позитивного ефекту від прийому препаратів не було.

Четвертий блок питань був спрямований на оцінку стану репродуктивної функції у пацієнок досліджуваних груп. Отримані результати засвідчили більшу поширеність непліддя серед жінок основної групи порівняно з групою порівняння.

У структурі порушень репродуктивної функції в основній групі переважало первинне непліддя, тоді як частка вторинного непліддя була меншою. Аналогічна тенденція спостерігалася і в групі порівняння, де також переважали випадки первинного непліддя.

Отримані дані підтверджують суттєвий негативний вплив ендометріозу на реалізацію репродуктивної функції та обґрунтовують необхідність ранньої діагностики і комплексного лікування даної категорії пацієнок.

Аналіз додаткових питань, спрямованих на оцінку загального стану здоров'я, засвідчив наявність суттєвих порушень повсякденної активності у пацієнок основної групи порівняно з групою порівняння.

У жінок з ендометріозом частіше відзначалися обмеження звичної діяльності, наявність больового синдрому різного ступеня інтенсивності, а також прояви тривоги й депресії. Водночас у пацієнок групи порівняння подібні порушення практично не реєструвалися. Узагальнені результати оцінки загального стану здоров'я та психоемоційного статусу наведено в таблиці 7.2

Таблиця 7.2

**Узагальнена оцінка показників загального стану здоров'я та
психоемоційного статусу**

Показник	χ^2	p-значення	Статистична значущість
Порушення звичної діяльності	11,46	0,00071	++
Біль/дискомфорт	38,08	<0,000001	+++
Тривожність	30,72	<0,000001	+++
Депресивні прояви	30,72	<0,000001	+++

Примітка. ++: $p < 0,01$ – високодостовірні відмінності;

+++: $p < 0,001$ – дуже високодостовірні відмінності.

Отримані результати засвідчили про виражений негативний вплив ендометріозу на загальний стан здоров'я, психоемоційний статус та якість життя пацієнток.

Хірургічна тактика у пацієнток основної групи визначалася наявністю та поширеністю ендометріюїдних вогнищ і передбачала їх лапароскопічне висічення із застосуванням розробленої нами методики з використанням ультразвукового скальпеля у поєднанні з біполярною коагуляцією.

У пацієнток групи порівняння за відсутності візуалізованих ендометріюїдних гетеротопій виконувалася прицільна біопсія парієтальної очеревини з найбільш типових ділянок можливого ураження.

Диференційований підхід до хірургічного лікування залежно від клінічної ситуації забезпечив адекватну постановку діагнозу та вибір лікувальної тактики.

Застосування запропонованої методики в основній групі сприяло досягненню високої радикальності втручань при мінімальній травматизації навколишніх тканин, що позитивно впливало на перебіг післяопераційного періоду та віддалені результати лікування.

Ступінь тяжкості, характеристику, форму та поширеність патологічного процесу під час проведення лапароскопічного оперативного втручання оцінювали згідно загальноприйнятих класифікацій.

Отримані результати засвідчили високу поширеність перитонеального ендометріозу серед пацієток основної групи. У більшості обстежених жінок виявлялися різні морфологічні форми даного захворювання з переважанням пігментованих варіантів. У структурі парієтального ендометріозу домінували чорно-блакитна та чорна форми, що свідчило про тривале існування та прогресування патологічного процесу. Водночас білі та червоні форми зустрічалися значно рідше. Виявлена структура морфологічних варіантів парієтального ендометріозу підтверджує необхідність ретельної інтраопераційної ревізії та комплексного підходу до хірургічного лікування пацієток.

Глибокий інфільтративний ендометріоз виявлявся у частини пацієток основної групи та характеризувався наявністю щільних пігментованих вузлів з інвазією у прилеглі тканини, що свідчило про високу активність та агресивність патологічного процесу. У значній частині обстежених жінок також діагностувалися ендометріюїдні кісти яєчників, при цьому у ряді випадків відзначалося їх поєднання з глибокими інфільтративними формами ендометріозу. Виявлення комбінованих варіантів ураження підтверджує складність клінічного перебігу захворювання та необхідність комплексної оцінки морфологічних змін при плануванні лікувальної тактики.

За результатами проведеної хромосальпінгографії у пацієток основної групи дослідження було встановлено, що у 8 (16%) випадках діагностовано оклюзію маткових труб. Нами було встановлено що у 2 (4%) пацієток відмічались структурні зміни маткових труб, асоційовані з ендометріозом, у 6 (12%) діагностовано ознаки спайкового процесу органів малого тазу, спровокованого ендометріозом.

Для наочного відображення співвідношення основних клініко-морфологічних форм ендометріозу узагальнені дані представлено на рис.7.2



Рисунок 4.2. Характеристика поширеності глибокого ендометріозу, ендометріом, оклюзії маткових труб, а також їх поєднання.

Опис поширеності ендометріозу під час виконання лапароскопії у пацієнтів основної групи виконувався за критеріями класифікатора Enzian. Використання даної класифікації дозволило включити анатомічне розташування ендометріозу, розмір уражень, спайковий процес, а також залучення суміжних органів.

Нами було встановлено, що наявність перитонеальних вогнищ ендометріозу (P) спостерігалось у 47 (98%) обстежених пацієнтів основної групи. Ендометріоз яєчників (O) спостерігався у 11 (22%) пацієнтів. Варто зазначити, що всі ендометріоми та інфільтруючі поверхневі вогнища ендометріозу (>5 мм) вважаються формою ендометріозу яєчників. Оцінка стану маткових труб (T), а саме визначення наявності можливих спайок, що знижують рухливість маткових труб, а також ознак ендометріюїдних вогнищ, показала, що наявність видимих уражень маткових труб ендометріозом спостерігалась у 2 (4%) пацієток. Проте слід зазначити, що оклюзія маткових труб, асоційована із спайковим процесом та ендометріозом, спостерігалась у 8 (16%) пацієток основної групи. Опис глибокого інфільтративного ендометріозу згідно класифікації Enzian включає субперитонеальну інфільтрацію >5 мм та розподіляється на три зони у відповідності до розміру та розташування ендометріюїдних вогнищ. Таким чином, нами було діагностовано наявність глибокого інфільтративного ендометріозу у 9 (18%) пацієнтів, розподіл по зонах показав: розташування ендометріюїдних вогнищ у ректовагінальному просторі (A)

спостерігалось у 3 (6%) пацієнтів, залучення кардинальних зв'язок та бічної стінки малого тазу (В) спостерігалось у 6 (12%) пацієнтів.

Враховуючи відомі дані, які вказують на прогестеронову резистентність при ендометріозі, а саме: відсутність ефекту від прийому прогестинів, аномальну сигналізацію рецепторів PGR, хронічний запальний стан, аберантну експресію генів, нами було проведено дослідження концентрації прогестерону у фолікулярну фазу менструального циклу в сироватці крові у пацієток з ендометріозом, з метою виявлення характерних змін, що можуть свідчити про наявність прогестеронової недостатності або резистентності.

Отримані лабораторні показники прогестерону продементрували зниження середнього рівня прогестерону у фолікулярну фазу менструального циклу у пацієток основної групи дослідження із підтвердженим ендометріозом у порівнянні із пацієтками групи порівняння без ендометріозу. Отримані результати показали: рівень прогестерону в основній групі коливався в межах 0,032 – 0,254 нг/мл, середнє значення показника прогестерону дорівнювало 0,101 нг/мл, тоді як у групі порівняння показник прогестерону знаходився в межах 0,451 – 2,4 нг/мл, середнє значення дорівнювало 1,55 нг/мл. Проведений нами статистичний аналіз показав, що середній рівень прогестерону у пацієток основної групи ($0,1017 \pm 0,0575$ нг/мл) був достовірно нижчим, ніж у пацієток контрольної групи ($1,5512 \pm 0,5240$ нг/мл), $p < 0,001$. Це свідчить про наявність значимої різниці між групами, що пов'язано з патогенетичними механізмами прогестеронової резистентності при ендометріозі.

У межах нашого дослідження проведено проспективний патогістологічний та імуногістохімічний аналіз біоптатів парієтальної очеревини, що охоплював 100 пацієток, відібраних у пацієток основної групи та групи порівняння. Варто зазначити, що біоптати очеревини у пацієток групи порівняння були забрані із найбільш типових ділянок локалізації ендометріозу. Гістологічні ознаки під час забору матеріалу, наявності вогнищ ектопічного ендометрію були відсутні.

У жінок групи порівняння, незважаючи на прицільний забір матеріалу з анатомічно вразливих зон, морфологічне дослідження в усіх випадках виявило збережену пошарову структуру очеревини без ознак ектопічного ендометрію,

запальної інфільтрації, фіброзних змін або порушень мікроциркуляції. Отримані результати підтверджують відсутність субклінічних або латентних форм ендометріозу в даній групі досліджуваних пацієнток.

У пацієнток основної групи у біоптатах парієтальної очеревини виявлені морфологічні ознаки ендометріюїдного ураження, представлені ендометріальними залозами та стромальними структурами різного ступеня функціональної активності. Виявлені зміни характеризувалися значною гетерогенністю, що обґрунтувало поділ пацієнток основної групи на три морфофункціональні підгрупи.

Таким чином, отримані результати демонстрували, що у підгрупі 1 переважали слабоактивні ендометріюїдні вогнища, представлені залозами з низькою або помірною проліферативною активністю, без чітких ознак секреторної трансформації. Стромальний компонент характеризувався помірною клітинною щільністю та відносною стабільністю колагенових структур.

У підгрупі 2 відзначалася наявність функціонально активних гетеротопій із вираженими секреторними змінами залозистого епітелію, ознаками вакуолізації цитоплазми та посиленою васкуляризацією. Строма мала цитогенний характер із тенденцією до ремоделювання сполучнотканинного каркаса.

У підгрупі 3 спостерігалися найбільш виражені морфологічні зміни, що включали ознаки інфільтративного росту, порушення архітекtonіки колагенових волокон, явища лімфостазу, повнокров'я мікроциркуляторного русла та периваскулярного набряку. В окремих випадках виявлялися морфологічні прояви деструкції сполучної тканини, що свідчило про агресивний перебіг патологічного процесу.

Морфометричний аналіз підтвердив виявлені структурні особливості. У підгрупах 2 та 3 встановлено достовірне збільшення висоти епітеліоцитів, їх секреторного полюсу та ядерних параметрів порівняно з підгрупою 1, що відображає підвищення синтетичної та метаболічної активності клітин ектопічного ендометрію.

Імуногістохімічне дослідження експресії прогестеронових рецепторів виявило суттєві відмінності між підгрупами основної групи. У більшості пацієнток спостерігалось зниження експресії ізоформи PR-B на тлі переважання PR-A,

найбільш виражене у підгрупі 1. У підгрупі 2 співвідношення PR-A/PR-B залишалось підвищеним, тоді як у підгрупі 3 наближалось до фізіологічного. Узагальнені результати аналізу співвідношення ізоформ прогестеронових рецепторів у підгрупах основної групи наведено у таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

Співвідношення ізоформ прогестеронових рецепторів (PR-A/PR-B) у підгрупах основної групи

Підгрупа основної групи	Співвідношення PR-A : PR-B	Характеристика експресії	Морфофункціональна оцінка
Підгрупа 1	3:1	Переважає PR-A	Виражена прогестеронова резистентність
Підгрупа 2	2:1	Підвищення PR-A, зниження PR-B	Помірна прогестеронова резистентність
Підгрупа 3	1:1	Збалансована експресія	Відносно збережена чутливість

Примітка. PR-A – ізоформа А прогестеронового рецептора;

PR-B – ізоформа В прогестеронового рецептора.

Виявлений нами дисбаланс прогестеронових рецепторів у поєднанні з морфометричними ознаками функціональної активності свідчить про формування стану часткової прогестеронової резистентності, що може відігравати ключову роль у підтриманні хронічного перебігу та рецидивуванні ендометріозу. Таким чином, результати комплексного морфологічного, морфометричного та імуногістохімічного дослідження підтверджують багаторівневий характер структурно-функціональних порушень при ендометріозі та обґрунтовують доцільність персоналізованого підходу до лікування з урахуванням морфологічного типу та рецепторного статусу уражень.

Таким чином, виявлена нами прогестеронова резистентність підтвердила необхідність диференційованого підходу до вибору медикаментозного лікування. На підставі отриманих результатів, нами було розроблено алгоритм вибору гормональної

терапії, основу якого склав рівень експресії прогестеронових рецепторів. Розроблений нами алгоритм включав такі послідовні етапи:

1. На першому етапі всі пацієнтки основної групи (n=50) заповнювали анкету для оцінки хронічного тазового болю, що дозволяло оцінити вираженість больового синдрому (1-4 бали – легкий, 5-7 – помірний, 8-10 нестерпний). Також проводилось визначення та оцінка рівня прогестерону сироватки крові у першу фазу менструального циклу.

2. Другим етапом було проведення лапароскопічного втручання з видаленням видимих вогнищ ендометріозу та подальшим гістологічним підтвердженням діагнозу.

3. Третій етап включав виконання гістологічного, гістоморфометричного та імуногістохімічного дослідження із визначенням рівня експресії прогестеронових рецепторів (PR) та розрахунок співвідношення ізоформ PR-A/PR-B.

4. Наступним етапом нами було проведено розподіл 50 пацієнток на три підгрупи за наступними критеріями: гістологічного верифікований ендометріоз, рівень експресії прогестеронових рецепторів, співвідношення ізоформ прогестеронових рецепторів PR-A/PR-B, рівень PR у крові та ступеню вираженості клінічної картини.

У підгрупі 1 (n=15) спостерігався низький рівень прогестеронових рецепторів PR «+» з вираженим домінування ізоформи PR-A, що свідчило на користь стійкої прогестеронової резистентності, що в свою чергу обмежувало ефективність використання КОК. Для цієї підгрупи пацієнток показаною була монотерапія дієногестом, який забезпечує більш радикальне пригнічення ендометріюїдної активності.

Пацієнтам 2 підгрупи (n=18) із вираженим рівнем PR-рецепторів «+++» та відносним домінування ізоформи PR-A призначались комбіновані оральні контрацептиви з дроспіреноном.

До підгрупи 3 (n=17) були віднесені пацієнти з помірною експресією PR-рецепторів «++» із відносним балансом ізоформ прогестеронових рецепторів (1:1). 3

метою гормонального лікування даної групи пацієнтів застосовувався КОК з дезогестрелом, що обґрунтовувалось наявністю чутливості до комбінованої терапії.

Підбір препаратів для лікування ендометріозу залежно від клінічних проявів та рецепторного статусу наведено у таблиці 6.2.

Таблиця 6.2.

Алгоритмічний підбір препаратів для оптимізації лікування ендометріозу з урахуванням клінічних проявів та рецепторного статусу

Група пацієток	Прояви ендометріозу	Рекомендовані препарати (доступні в Україні)
1 (n=15)	Важкі прояви + низький рівень PR-рецепторів (+) + співвідношення PR-A/B (3:1) + різко знижений прогестерон крові.	Монотерапія препаратами дієногесту
2 (n=18)	Помірні прояви + високий рівень PR-рецепторів (+++) + співвідношення PR-A/B (2:1) + знижений рівень прогестерону крові	КОК з дроспіреноном
3 (n=17)	Легкі прояви + помірний рівень PR-рецепторів (++) + баланс рецепторів PR-A\B (1:1) + незначне зниження рівня прогестерону крові	КОК з дезогестрелом

5. П'ятим етапом розробленого нами алгоритму була оцінка ефективності запропонованого лікування. Усі пацієнти основної групи дослідження (n=50) після призначеного гормонального лікування перебували під динамічним спостереженням. Контроль лікування полягав у комплексній оцінці клінічної ефективності призначеної терапії, а критеріями ефективності лікування вважали зниження середнього балу болю щонайменше на 50% у порівнянні з вихідними значеннями, відсутність ендометріїдних вогнищ за даними інструментальних методів дослідження, покращення показників якості життя та збереження або відновлення репродуктивного потенціалу. З метою оцінки ефективності лікування використовувалась розроблена

нами анкета для оцінки тазового болю, яку пацієнти основної групи заповнювали впродовж перших 6 місяців терапії. Крім того, здійснювався клініко-гінекологічний огляд та ультразвукове дослідження органів малого тазу. У низці випадків виконувалося також визначення гормонального профілю (прогестерон, естрадіол, ФСГ, ЛГ) для більш детальної оцінки ефективності призначеної терапії.

6. Фінальним етапом лікувального алгоритму враховувались репродуктивні плани пацієнток. У разі репродуктивних планів після досягнення клінічного ефекту, гормональна терапія відмінялася, а пацієнткам рекомендовалось спроби самостійного зачаття або програма допоміжних репродуктивних технологій. Для пацієнток, у яких відсутні репродуктивні плани, рекомендовано продовження довготривалої підтримувальної терапії, спрямованої на профілактику рецидиву захворювання.

Порівняльний аналіз динаміки клінічних симптомів до та після лікування у першій підгрупі (n=15) пацієнток показав виражене покращення більшості клінічних симптомів. Зокрема, за показником дисменореї частка пацієнток, які відмічали відсутність болю зросла з 0% до 20 % (p=0,018). Також варто зазначити суттєве зменшення інтенсивності больового синдрому: нестерпний біль, який відзначали 47% пацієнток до лікування, після призначеної терапії повністю зник. Отримані дані підтверджують не лише зниження частоти, але й виражене полегшення перебігу болю. Достовірне зниження частки показників болю також спостерігалось при диспареунії з 7% до 27% (p=0,037), нерегулярному тазовому болю з 33% до 87% (p=0,009), болючому стільці з 87% до 100% (p=0,045) та при відчуттях важкості під час сечовипускання з 67% до 93% (p=0,041). Для інших симптомів відмінності мали позитивну динаміку, проте статистичної значимості не досягли (p<0,05).

До початку диференційованого лікування у переважної більшості пацієнток першої підгрупи відзначалися мажучі темно-коричневі виділення до та після менструацій, що свідчило про активний перебіг патологічного процесу. Після проведеної терапії спостерігалось суттєве зменшення частоти даного симптому, а у більшості пацієнток він повністю регресував. Збереження мажучих виділень відмічалось лише у незначній частини обстежених.

Отримані результати підтверджують високу клінічну ефективність диференційованого підходу до лікування та його позитивний вплив на регрес основних проявів захворювання.

Як результат 6-місячного лікування першої підгрупи пацієнтів, нами було виявлено достовірне зниження частоти запорів (з 40% до 0%, $p=0,017$) та відчуття неповного спорожнення сечового міхура (з 60 % до 7%, $p=0,005$). Крім того, відзначалась тенденція до зниження частоти відчуття неповного спорожнення кишечника (з 20% до 0%, $p=0,224$), хоча різниця не досягла рівня статистичної значущості. Наявність крові у калі та крові у сечі не спостерігались перед початком та після завершення лікування. Таким чином, проведене лікування продемонструвало ефективність у зменшенні дисфункції з боку шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи, що підтверджується статистично значущими результатами.

Частота використання анальгетиків зменшилась з 5 (33%) до 0% ($p=0,042$), а НПЗП з 8 (53%) до 1 (7%) ($p=0,014$). Отримані нами результати відображенні на рис.7.3

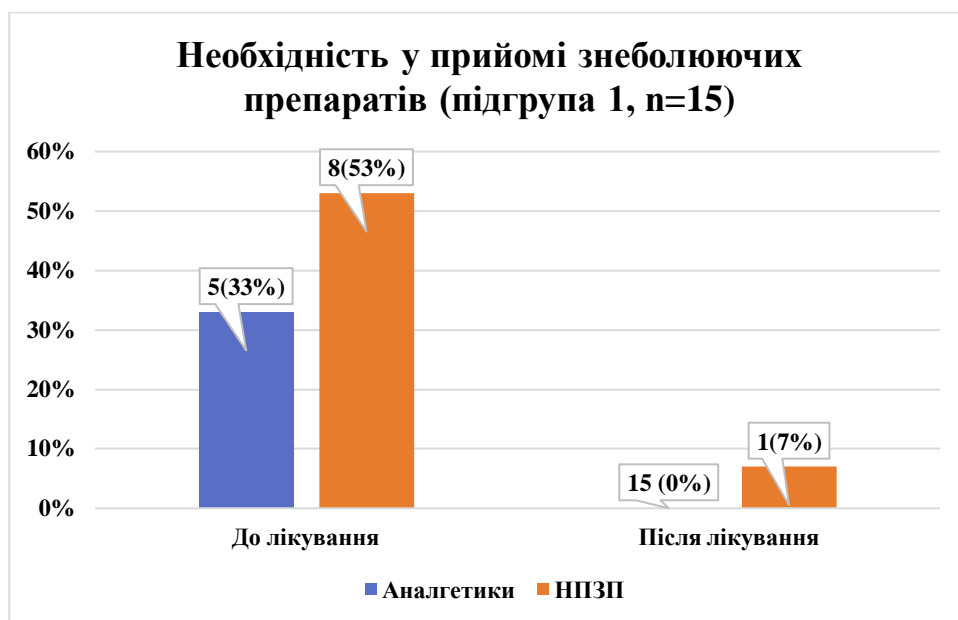


Рис.7.3. Характеристика прийому знеболювальних препаратів першої підгрупи пацієнток до та після лікування

Отримані нами результати середнього рівня самооцінки здоров'я пацієнтками першої підгрупи (n=15) показали підвищення середнього рівня з 81% до 91%, що свідчить про позитивний вплив терапії на якість життя, зменшення клінічних проявів

захворювання та покращення суб'єктивного самопочуття. Отриманні результати зображено на рис 7.4.



Рис.7.4. Загальний стан пацієток першої підгрупи до та після лікування.

Оцінка додаткових питань відносно загального стану здоров'я дозволила підкреслити значне покращення більшості показників. Кількість пацієток, які не мали проблем із виконанням звичних справ зросла з 33% до 93%. Схожа динаміка спостерігалася відносно больового синдрому: відсутність болю чи дискомфорту відмічалася у 60% пацієнтів до лікування та зросла до 100% після. Динаміка психоемоційного стану: відсутність тривоги чи депресії зменшилася з 67% до 33%, не дивлячись на значне покращення, ці зміни не досягли статистичної значущості. Показники відносної здатності до самообслуговування стабільно залишались на високому рівні (100%).

Варто зазначити, що у пацієток першої підгрупи, яким проводилася монотерапія препаратами дієногесту, після лікування відзначалося достовірне підвищення рівня прогестерону до $1,18 \pm 0,24$ нг/мл ($p < 0,01$), що відповідало фізіологічним показникам фолікулярної фази менструального циклу.

Виявлені зміни засвідчили про відновлення гормональної чутливості ендометрію та підтверджують ефективність застосованої терапії у корекції ендокринних порушень при ендометріозі. Беручи до уваги отриманні нами

результати, можна зробити висновок, що проведене нами лікування сприяло покращенню больового синдрому та загальної активності в цілому, однак психоемоційний компонент потребував подальшої корекції.

Додатково проведено оцінку запропонованого нами алгоритму лікування реалізованих у пацієнок другої та третьої підгруп, до яких увійшли 18 та 17 пацієнок із гістологічно верифікованим ендометріозом.

Отримані результати демонструють, що у пацієнок другої підгрупи після проведеного лікування відзначалося покращення більшості клінічних показників, насамперед, за рахунок зменшення інтенсивності больового синдрому. Статистично значуще зниження больових проявів спостерігалось щодо передменструального болю ($p=0,018$), дисменореї ($p=0,012$), нерегулярного тазового болю ($p=0,021$) та болю в поперековій ділянці ($p=0,041$).

Після призначеної гормональної терапії 5 пацієнок (28%) повідомили про повну відсутність болю під час менструацій, тоді як у решти жінок больовий синдром набув легкого або помірною характеру. Збільшення частки пацієнок без больових проявів підтверджує реальну редукцію інтенсивності дисменореї.

Інші клінічні симптоми у пацієнок другої підгрупи також демонстрували позитивну динаміку, однак без досягнення статистичної значущості ($p>0,05$).

У пацієнок третьої підгрупи також виявлено суттєве покращення клінічної симптоматики. Позитивні зміни відзначалися за показниками дисменореї ($p=0,018$), нерегулярного тазового болю ($p=0,023$), диспареунії ($p=0,039$) та болю під час сечовипускання ($p=0,043$).

Аналогічно, у третій підгрупі після лікування спостерігалось зростання кількості пацієнок із повною відсутністю болю під час менструацій, тоді як до початку терапії всі жінки мали різний ступінь вираженості больового синдрому. Це підтверджує ефективність застосованої схеми лікування у зменшенні як частоти, так і тяжкості больових проявів.

Порівняльний аналіз між другою та третьою підгрупами показав, що у пацієнок другої підгрупи позитивна клінічна динаміка була більш вираженою, що, ймовірно, пов'язано з дією призначеного їм дроспіренону, який характеризується

антимінералокортикоїдною та антиандрогенною дією. У пацієнок третьої підгрупи терапевтичний ефект мав поступовий характер із переважанням нормалізації менструального циклу та зменшення інтенсивності больових проявів.

Отримані результати наявності мажучих темно-коричневих виділень до початку лікування у пацієнок другої підгрупи склали 17 (94%), проте після проведеної шестимісячної терапії частота проявів мажучих виділень суттєво зменшилась – лише у 44% пацієнок спостерігались подібні симптоми, тоді як у 10 (56%) вони повністю зникли. Отримані показники демонструють покращення функціонального стану ендометрію.

На відміну від пацієнок другої підгрупи, наявність мажучих виділень відмічалась у 17 (100%) пацієнок третьої підгрупи, що додатково підкреслює високу частоту даного симптому при вираженій прогестероновій резистентності. Після проведеного комплексного лікування наявність мажучих виділень виявлено лише у 5 (29%) жінок, тоді як у 12 (71%) симптом повністю зник. Отримані результати додатково зображено на рисунку 7.5.



Рис. 7.5. Порівняльна характеристика наявності мажучих виділень у пацієнок другої та третьої підгруп, до та після проведеного лікування.

Загалом, нами відмічено достовірне ($p < 0,05$) зниження частоти прояву мажучих темно-коричневих виділень до та після менструацій у пацієнок обох підгруп.

Найбільше зменшення симптому спостерігалось у третій підгрупі, що може свідчити про більш виражену чутливість до запропонованої нами терапії.

Проведений нами аналіз динаміки функціонального стану шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у пацієток другої та третьої підгруп засвідчив позитивний вплив проведеного лікування на відповідні клінічні прояви.

У пацієток другої підгрупи до початку терапії скарги на порушення акту дефекації у вигляді відчуття неповного спорожнення кишечника відзначали 6 (33%) жінок, а епізоди запорів — 7 (39%) пацієток. Після курсу лікування частота зазначених симптомів достовірно зменшилася ($p < 0,05$), що свідчить про нормалізацію функції кишечника.

Скарги на відчуття неповного спорожнення сечового міхура до лікування відмічали 9 (50%) пацієток, тоді як після лікування — лише 5 (28%) жінок ($p = 0,041$).

У пацієток третьої підгрупи до початку терапії функціональні порушення з боку шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи мали вищу поширеність порівняно з другою підгрупою. Відчуття неповного спорожнення кишечника спостерігалось у 6 (35%) жінок, а запори — у 5 (30%) пацієток.

Після проведеного лікування зазначені симптоми у більшості пацієток практично зникли, що супроводжувалося достовірним покращенням клінічного стану ($p < 0,05$). Частота скарг на відчуття неповного спорожнення сечового міхура зменшилася з 47% до 18% ($p = 0,032$).

Протягом усього періоду спостереження в обох підгрупах випадків появи крові у калі чи сечі не зафіксовано.

Отримані результати підтверджують високу ефективність застосованих схем лікування у корекції функціональних порушень з боку травної та сечовидільної систем з більш вираженим позитивним ефектом у пацієток третьої підгрупи.

У пацієток другої підгрупи після шести місяців лікування відзначалося достовірне зниження потреби у застосуванні знеболювальних препаратів ($p < 0,05$). Частота використання аналгетиків зменшилася з 4 (22%) до 1 (6%) ($p = 0,039$), а частота застосування нестероїдних протизапальних препаратів — з 8 (44%) до 2 (11%) ($p = 0,027$).

Аналогічна позитивна динаміка спостерігалася і у пацієток третьої підгрупи. До початку терапії НПЗП застосовували 9 (53%) жінок, тоді як після лікування — лише 1 (6%) пацієтка ($p=0,018$). Аналгетики, які до лікування приймалися епізодично у 1 (6%) випадку, після завершення терапії не використовувалися.

Отримані результати свідчать (рис.7.6) про суттєве зменшення вираженості болювого синдрому, підвищення ефективності лікування та покращення якості життя пацієток.

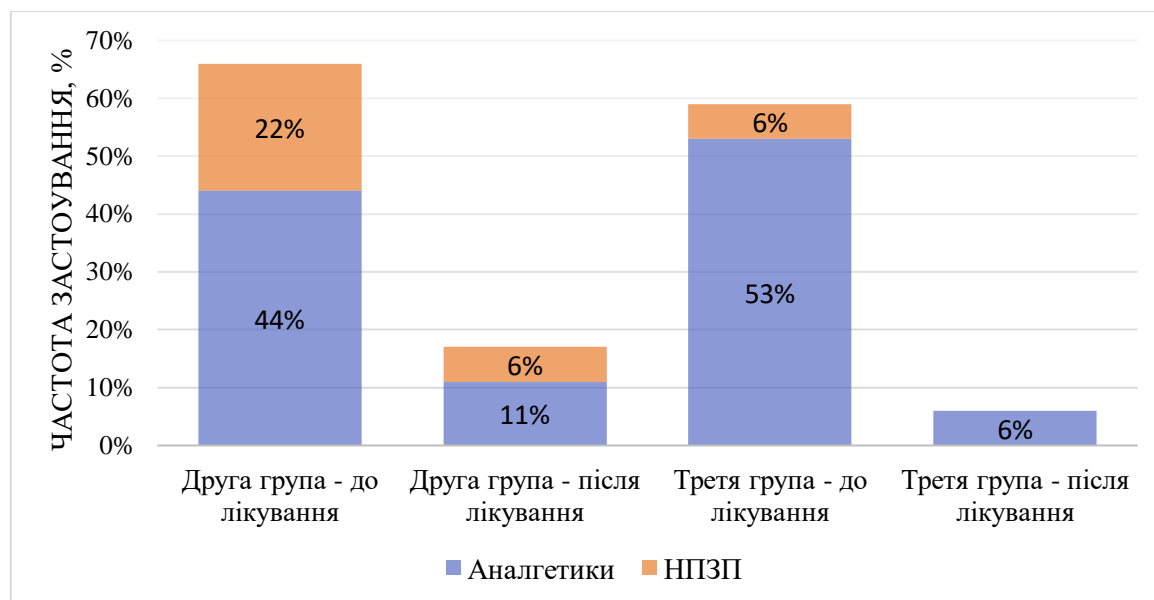


Рисунок 7.6. Порівняльна характеристика пацієток другої та третьої підгруп відносно необхідності прийому знеболювальних препаратів до та після проведеного лікування.

Також нами відзначено покращення рівня загальної самооцінки стану здоров'я у пацієток другої та третьої підгруп після проведеного нами лікування (рис 7.7). Так, у другій підгрупі середній рівень оцінки зріс із 70% до 90% ($p<0,05$), а третій – із 72% до 81% ($p<0,05$). Отримані результати демонструють позитивний вплив призначеної терапії на якість життя пацієток, зменшення інтенсивності болювого синдрому та покращення загального самопочуття.

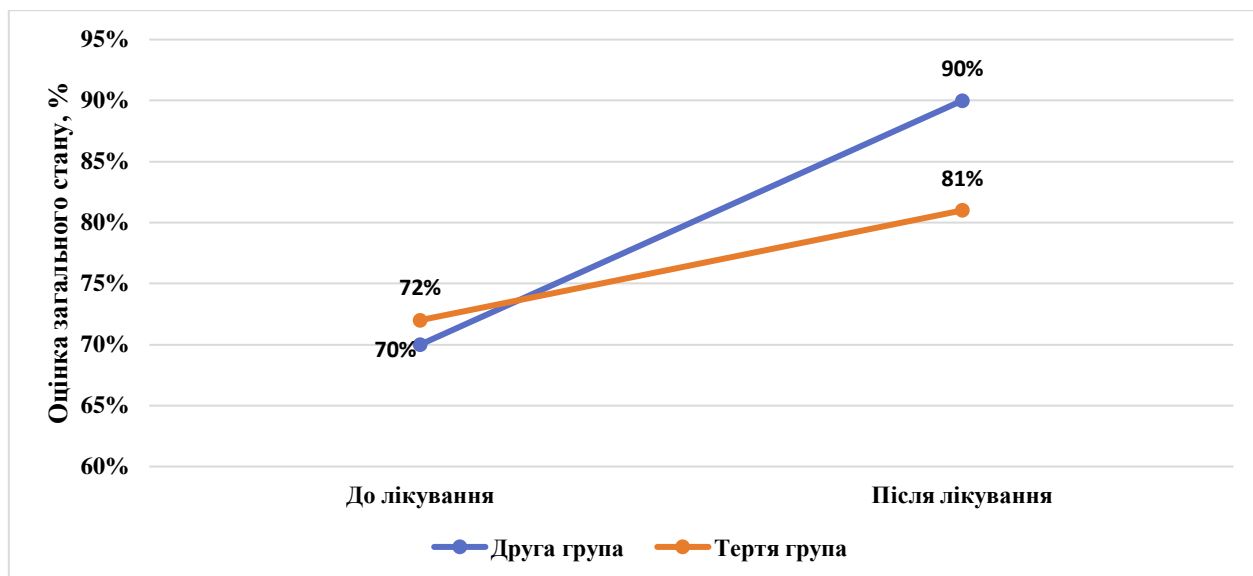


Рисунок. 7.7. Динаміка оцінки загального стану у пацієток другої та третьої підгруп.

Після проведеного лікування у пацієток другої та третьої підгруп відзначалася позитивна динаміка клініко-функціональних показників, що відображало покращення загального стану здоров'я та якості життя.

У пацієток другої підгрупи частка жінок без обмежень у виконанні повсякденних справ зросла з 78% до 94%, тоді як кількість осіб із помірними труднощами зменшилася з 22% до 6%. Частота відсутності болю або дискомфорту достовірно збільшилася з 22% до 89%, при цьому помірний біль зберігався лише у 11% випадків.

Психоемоційний стан пацієток другої підгрупи також мав тенденцію до покращення: частка жінок без ознак тривоги або депресії зросла з 44% до 50%, хоча різниця не досягла статистичної значущості ($p > 0,05$). Водночас, у всіх пацієток даної підгрупи протягом усього періоду спостереження зберігалася повна здатність до самообслуговування (100%).

У пацієток третьої підгрупи спостерігалася аналогічна позитивна динаміка, однак менш вираженого характеру порівняно з другою підгрупою. Відсутність обмежень у повсякденній діяльності зросла з 82% до 100%. Частка жінок без болю або дискомфорту збільшилася з 47% до 94%, тоді як частота помірною болу зменшилася з 47% до 6%, а випадків сильного болю після лікування не спостерігалось.

Психоемоційний компонент у пацієток третьої підгрупи покращувався менш виражено: кількість жінок без тривоги або депресії зросла з 41% до 47% ($p>0,05$). Як і в інших підгрупах, здатність до самообслуговування залишалася збереженою у 100% пацієток.

Отримані результати свідчать про комплексний позитивний вплив запропонованих схем лікування на фізичний, функціональний та психоемоційний стан пацієток з ендометріозом, з більш вираженим ефектом у другій підгрупі.

У пацієток другої підгрупи після проведення комбінованої гормональної терапії відзначалося достовірне підвищення рівня прогестерону до $0,87 \pm 0,19$ нг/мл ($p<0,05$), що свідчило про часткову нормалізацію гормонального профілю без досягнення повних фізіологічних показників.

У третій підгрупі підвищення рівня прогестерону було менш вираженим і становило $0,58 \pm 0,16$ нг/мл ($p>0,05$), що відображало лише тенденцію до покращення гормонального балансу.

Отримані результати демонструють, що застосування різних схем гормональної терапії сприяє поліпшенню прогестеронового профілю у пацієток з ендометріозом, однак ступінь ефективності залежить від механізму дії препаратів та вихідної тяжкості патологічного процесу. При більш виражених клінічних формах захворювання найбільш ефективною є терапія, що забезпечує повноцінне відновлення гормональної чутливості ендометрію, тоді як при помірному та легкому перебігу доцільним є застосування комбінованих схем, які підтримують стабільність гормонального фону без надмірного впливу на рівень прогестерону. Отримані закономірності були враховані при формуванні запропонованого алгоритму диференційованого лікування пацієток з ендометріозом.

ВИСНОВКИ

1. Перитонеальний ендометріоз найбільш поширена форма захворювання, частота його діагностики складає від 15% до 50% всіх пацієнтів з діагностованим ендометріозом, проявляється у вигляді внутрішньочеревних та субочеревиних ендометріюїдних вогнищ. З метою передопераційної діагностики ендометріозу модифіковано та впроваджено анкету для оцінки тазового болю, клінічних проявів ендометріозу, вибору оптимальної тактики ведення пацієток з ендометріозом, а також з метою порівняння ефективності хірургічного та медикаментозного лікування, а також їх поєднання.

2. У пацієток основної групи відмічаються порушення гормональної регуляції, які є характерними для патологічних процесів, асоційованих з ендометріозом. Про розвиток прогестеронової резистентності свідчать показники прогестерону пацієток основної групи (з діагнозом ендометріоз), які складають $0,1017 \pm 0,0575$ нг/мл, що є статистично достовірно нижчими ($p < 0,001$) порівняно з показниками пацієток групи порівняння ($0,5512 \pm 0,5240$ нг/мл). Лабораторні дослідження підкреслюють доцільність включення визначення рівня прогестерону у сироватці крові до комплексу діагностичних заходів при ендометріозі з метою підвищення ефективності лікування.

3. У дослідженні вивчено особливості експресії рецепторів прогестерону в ендометріюїдних гетеротопіях та їх значення у формуванні прогестеронової резистентності при ендометріозі. Встановлено, що при розвитку ендометріозу визначається зниження ізоформ рецепторів PR-B та суттєве збільшення рецепторів PR-A, що веде до зниження апоптозу клітин ендометріозу та веде до збільшення інвазії. Зазначені зміни асоціюються зі зниженням рівня прогестерону, що сприяє розвитку та прогресуванню ендометріозу (співвідношення PR-A/PR-B: 3:1 при низькому рівні експресії рецепторів — у 1 підгрупі, 2:1 при високому рівні — у 2 підгрупі, 1:1 при помірному рівні — у 3 підгрупі).

4. Розроблено та впроваджено в практику схему диференційованого лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом на основі вивчення

прогестеронової резистентності, що дозволило знизити частоту больового синдрому у 2,7 рази (з 79% пацієнок основної групи до 44% після 6-місячного лікування), знизити частоту порушень функції кишечника (закрепи, відчуття неповного спорожнення кишечника) з 32% до 2% пацієнок та порушень функції сечового міхура у 2,9 рази (з 52% до 18% після 6-місячного лікування), знизити потребу у прийомі знеболювальних препаратів (анальгетики та НПЗП) у 4,5 рази (з 45% до 10% пацієнок після 6-місячного лікування), а також дозволило покращити загальний стан пацієнок основної групи у 1,2 рази (з 74% до 87% за результатами самооцінки після 6-місячного лікування).

5. Застосування розробленого нами алгоритму диференційованого лікування дозволило зменшити клінічні прояви прогресування ендометріозу у 2 рази, що супроводжувалося підвищенням рівня прогестерону в крові та відсутністю ознак активності ендометріюїдного процесу за даними клініко-інструментального обстеження через 6 місяців після проведеної терапії.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ РОБОТИ

1. Важливим аспектом патогенезу ендометріозу вважається порушення гормонального гомеостазу, зокрема, нездатність ендометрію належним чином реагувати на прогестерон, що свідчить на користь резистентності до прогестерону. Про резистентність до прогестерону свідчить відсутність ефекту від прийому прогестинів у третини симптомних жінок у світі із підтвердженим ендометріозом. Рекомендовано проводити визначення рівня прогестерону у сироватці крові до комплексу діагностичних заходів при ендометріозі з метою підвищення ефективності лікування

2. Хворим з ендометріозом рекомендовано проводити лікування згідно запропонованому алгоритму. Розроблений нами алгоритм включає послідовні етапи:

- На першому етапі пацієнтки заповнюють анкету для оцінки тазового болю впродовж менструального циклу, що дозволяє оцінити вираженість больового синдрому (1-4 бали – легкий, 5-7 – помірний, 8-10 нестерпний), визначення та оцінка рівня прогестерону сироватки крові у першу фазу менструального циклу.

- Другим етапом - проведення лапароскопічного втручання з видаленням видимих вогнищ ендометріозу та подальшим гістологічним підтвердженням діагнозу.

- Третій етап включає виконання імуногістохімічного дослідження із визначенням рівня експресії прогестеронових рецепторів (PR) та розрахунок співвідношення ізоформ PR-A/PR-B для виявлення прогестеронової резистентності та призначення ефективного диференційованого лікування.

- На четвертому етапі здійснюється призначення диференційованої гормональної терапії залежно від рецепторного статусу та клінічних проявів:

- Пацієнтам з низьким рівнем прогестеронових рецепторів PR «+», з вираженим домінування ізоформи PR-A, що свідчить на користь стійкої прогестеронової резистентності, показана монотерапія дієногестом, який забезпечує більш радикальне пригнічення ендометріюїдної активності.

- Пацієнтам із вираженим рівнем PR-рецепторів «+++» та відносним домінування ізоформи PR-A - призначення комбінованих оральних контрацептивів з дроспіреноном.

- Пацієнти з помірною експресією PR-рецепторів «++» із відносним балансом ізоформ прогестернових рецепторів (1:1), з метою гормонального лікування застосовуються КОК з дезогестрелом, що обґрунтовується наявністю чутливості до комбінованої терапії.

- П'ятим етапом є контроль ефективності лікування шляхом повторного анкетування з оцінкою тазового болю через 6 місяців.

- Шостий етап передбачає визначення подальшої тактики ведення залежно від репродуктивних планів пацієнтки:

- при наявності репродуктивних планів – відміна гормональної терапії;
- при їх відсутності – продовження довготривалої підтримувальної терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаєв ВЕ. Порушення рецепторної відповіді на прогестерон при ендометріозі. Жіночий лікар. 2025;3:18-23.
2. Авраменко НВ, Постоленко ВЮ. Можливості сучасних методів діагностики у жінок із безпліддям при хронічному ендометриті. Буковинський медичний вісник. 2020;24(1):3-9. doi: [10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.1](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.1)
3. Александрук Н. Медикаментозна терапія ендометріозу: ефективно, безпечно, доступно. Здоров'я України 21 сторіччя. 2023;5-6:38.
4. Андрієць АВ. Оптимізація тактики ведення пацієнток із безпліддям при ендометріозі яєчників [дисертація]. Київ; 2020. 132 с.
5. Бакун ОВ. Сучасні неінвазивні методи діагностики генітального ендометріозу, асоційованого із безпліддям. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(1):153-9. doi: [10.24061/1727-0847.23.1.2024.21](https://doi.org/10.24061/1727-0847.23.1.2024.21)
6. Багрій М.М. Методики морфологічних досліджень / М.М. Багрій, В.А. Діброва. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 328 с.
7. Бенедикт ВВ, Геряк СМ, Гусак ОМ, Петренко НВ, Корда ІВ. Ендометріоз як хірургічна проблема: діагностично-лікувальна тактика, невирішені питання. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука, 2020;4:79-83. doi: [10.11603/2414-4533.2020.4.11787](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.4.11787)
8. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Кравченко ЮВ, Каленська ОВ, Астанег Н. А. Сучасні аспекти етіології та патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;4:7–18. doi: [10.30841/2708-8731.4.2021.238156](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2021.238156)
9. Білодід ОО. Ендометріоз: від патогенезу до лікування. Жіночий лікар. 2021;3:25-8.
10. Бойчук А.В. Ендометріоз: сучасні гайдлайни та практичний досвід лікування. Здоров'я України. Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2020;5:13-4.
11. Весіч ТЛ, Тучкіна ІО, Таравнех ДШ. Антиоксидантний захист організму пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом залежно від ступеня його поширення. Міжнародний медичний журнал. 2021;27(4):32-3. doi: [10.37436/2308-5274-2021-4-6](https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-4-6)

12. Візник ТБ. Вплив ендометріозу на гормональну систему жінок: клінічні наслідки та перспективи лікування. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2024;2:109-15. doi: [10.11603/1681-2786.2024.2.14796](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2024.2.14796)

13. Візник ТБ. Оптимізація протоколів контрольованої оваріальної стимуляції у жінок з геніальним ендометріозом у програмах допоміжних репродуктивних технологій [дисертація]. Тернопіль; 2025. 178 с.

14. Гайдаржі ХД. Стандартизація хірургічного лапароскопічного лікування глибокого ендометріозу у жінок репродуктивного віку [дисертація]. Одеса; 2025. 174 с.

15. Гайдаржі ХД, Гладчук ІЗ. Стандартизація органозберігаючого лапароскопічного лікування жінок із больовим синдромом, асоційованим із глибоким ендометріозом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2025;2:38–47. doi: [10.11603/24116-4944.2024.2.15083](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.2.15083)

16. Горбунова ОВ, Щербінська ОС, Ярова ІВ. Комплексний підхід до лікування безпліддя у жінок з патологією ендометрія. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;8:72-83. doi: [10.30841/2708-8731.8.2023.297797](https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297797)

17. Грек ЛП. Синдром хронічного тазового болю: етіопатогенез, діагностика, лікування та реабілітація [дисертація]. Київ; 2019. 340 с.

18. Григоренко АМ. Гестагени в лікуванні ендометріозу: ефективність, безпека, біоеквівалентність, переносимість. Репродуктивна ендокринологія. 2021;5:72-5. doi: [10.18370/2309-4117.2021.61.72-75](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.72-75)

19. Громова ОЛ, Потапов ВО, Хасхачих ДА, Гапонова ОВ, Кукіна ГО. Рецепторний статус ендометрію при гіперпластичних процесах у жінок пременопаузального віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;11(1):33–8. doi: [10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.1.39.2021.5)

20. Гроховська МВ, Козловський ІВ. Інструменти оцінки хронічного тазового болю у жінок: (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2023;1:65–73. doi: [10.11603/24116-4944.2023.1.13942](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.1.13942)

21. Група з розробки рекомендацій з ендометріозу ESHRE. Ендометріоз. Настанова Європейського товариства з репродукції людини та ембріології (ESHRE)

– 2022. Репродуктивна ендокринологія. 2022;4:8-18. doi: [10.18370/2309-4117.2022.66.8-18](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.8-18)

22. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Київ: Вістка; 2018. 208 с.

23. Данилюк СВ, Кірія ДГ, Долгая ОВ, Олійник АЄ. Патогістологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія при хронічному ендометриті у жінок з безпліддям (огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2020;4:13-7. doi: [10.29254/2077-4214-2020-4-158-13-17](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-4-158-13-17)

24. Дзись НП, Дністрянська АП, Превар АП, Булавенко ОВ, Фурман ОВ. Хронічний тазовий біль — сучасні пошуки істини. Медицина болю. 2022;7(3):20-9. doi: [10.31636/pmjua.v7i3.4](https://doi.org/10.31636/pmjua.v7i3.4)

25. Дубоссарська ЮО, Дубоссарська ЗМ, Грек ЛП. Можливості терапії больового синдрому при ендометріозі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2021;1:23-9. doi: [10.35278/2664-0767.1\(47\).2021.242670](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(47).2021.242670)

26. Єфіменко О. Етіопатогенетична роль дефіциту прогестерону у розладах репродуктивного здоров'я жінок різних вікових груп. Жіночий лікар. 2024;6:11-4.

27. Жабіцька ЛА, Жабіцька ЛА. Ендометріоз: вплив на перебіг вагітності та акушерські результати. Репродуктивна ендокринологія. 2021;4:31-3. doi: [10.18370/2309-4117.2021.60.31-33](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.31-33)

28. Жилка НЯ. Сучасні принципи консервативного лікування ендометріозу у світлі сучасних гайдлайнів. Здоров'я України. Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2024;2:15.

29. Жилка НЯ, Вороніна КІ. Диференційований комплексний підхід до лікування та профілактики рецидивів у жінок з ендометріозом. Український медичний часопис. 2025;3:108-12. doi: [10.32471/umj.1680-3051.265696](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.265696)

30. Жилка НЯ, Слабкий ГО, Щербінська ОС. Стан репродуктивного здоров'я жінок і України (огляд літератури). Репродуктивна ендокринологія. 2021;4:67-71. doi: [10.18370/2309-4117.2021.60.67-71](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.67-71)

31. Жилка НЯ, Щербінська ОС, Гойда НГ, Голубчиков МВ. Вплив вітчизняних стратегій щодо збереження репродуктивного здоров'я на поліпшення демографічної ситуації в Україні. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;4:8–15. doi: [10.30841/2708-8731.4.2024.308990](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2024.308990)

32. Жилка НЯ, Щербінська ОС. Роль гестагенів у лікуванні ендометріозу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;8:47–54. doi: [10.30841/2708-8731.8.2023.297794](https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2023.297794)

33. Жук СІ, Абдуллаєв ВЕ. Багатофакторні механізми прогестеронової резистентності: подолання терапевтичних викликів. Жіночий лікар. 2025;4:17-21.

34. Жук СІ, Абдуллаєв ВЕ. Медикаментозне лікування ендометріозу: діалог між доказами та очікуваннями. Жіночий лікар. 2025;2:8-15.

35. Жук СІ, Мельник ЮМ. Ендометріоз, аденоміоз, міома матки, дефіцит заліза та репродуктивне здоров'я: кумулятивні ризики і нові терапевтичні підходи. Жіночий лікар. 2025;5:18-27.

36. Захаренко НФ, Регеда СІ, Маноляк ІІ, Сольський ВС. Протирецидивна терапія ендометріозу: можливі варіації. Репродуктивна ендокринологія. 2021;1:38-42. doi: [10.18370/2309-4117.2021.57.38-42](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.38-42)

37. Каліновська ІВ, Скапчук ТВ. Сучасні погляди на роль прогестерону у патогенезі генітального ендометріозу. Art of Medicine. 2023;2:169-73. doi: [10.21802/artm.2023.3.27.169](https://doi.org/10.21802/artm.2023.3.27.169)

38. Кетова ОМ, Громова АМ, Ляховська ТЮ, Нестеренко ЛА, Талаш ВВ. Сучасні аспекти діагностики та реабілітації синдрому хронічного тазового болю у жінок при варикозному розширенні вен органів репродуктивної системи. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:66-71. doi: [10.11603/24116-4944.2021.1.12358](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12358)

39. Коваль ГД. Імунопатогенез ендометріозу асоційованого з безпліддям: нові методи діагностики та підходи до лікування. Чернівці: БДМУ; 2019. 233 с.

40. Козира ОС, Медведєв МВ. Сучасний погляд на етіологію, патогенез та можливості діагностики патології ендометрія як причини безпліддя (огляд

літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:80-6. doi: [10.11603/24116-4944.2021.1.12360](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12360)

41. Коньков ДГ. Сучасні тенденції в медикаментозному лікуванні ендометріозу. Здоров'я України 21 сторіччя. 2023;11:35.

42. Корнієнко СМ. Патологія ендометрія. віковий та репродуктивний аспекти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:92–6. doi: [10.11603/24116-4944.2022.2.13457](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13457)

43. Крижановська ОІ. Клінічна характеристика жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом. Здоров'я жінки. 2024;1:32-7. doi: [10.15574/HW.2024.170.32](https://doi.org/10.15574/HW.2024.170.32)

44. Крижановська ОІ, Говсєєв ДО. Особливості змін гормонального профілю жінок із жіночою сексуальною дисфункцією та геніальним ендометріозом у процесі лікування. Одеський медичний журнал. 2024;2:40-4. doi: [10.32782/2226-2008-2024-2-7](https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-7)

45. Крижановська ОІ, Семенюк ЛМ. Фізіологічна характеристика пацієнток репродуктивного віку з жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом (порівняння клініко-лабораторних показників різних груп дослідження). Запорізький медичний журнал. 2024;26(3):210-6. doi: [10.14739/2310-1210.2024.3.302358](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.3.302358)

46. Лахно ІВ. Особливості ведення жінок з ендометріозом під час вагітності. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:7-10. doi: [10.30841/2708-8731.3.2021.234213](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234213)

47. Маланчук ЛМ, Мартинюк ВМ, Кучма ЗМ, Маланчик ІМ, Краснянська ЛО. Особливості імунокорекції в комплексному лікуванні хворих із зовнішнім геніальним ендометріозом. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;1:70-5. doi: [10.35278/2664-0767.1\(43\).2019.178084](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(43).2019.178084)

48. Медведєв МВ, Покровенко ДА. Сучасний погляд на етіологію, патогенез та можливості діагностики зовнішнього геніального ендометріозу (огляд літератури). Медичні перспективи. 2019;24(1):21-30. doi: [10.26641/2307-0404.2019.1.162173](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.1.162173)

49. Мельник ЮМ. Особливості діагностики і лікування ендометріозу в молодих жінок. Жіночий лікар. 2022;5:6-12.

50. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Тактика ведення пацієнок з геніальним ендометріозом. Затверджено Наказом міністерства охорони здоров'я України від 06.04.2016 № 319. Київ: МОЗ України; 2016. 41 с.

51. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Горбань НЄ. Вплив інфекційного агента на розвиток гіперпластичних процесів ендометрія у ранньому репродуктивному віці. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022;2:80-8. doi: [10.35278/2664-0767.2\(50\).2023.274997](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(50).2023.274997)

52. Нікітіна ІМ, Микитин КВ, Калашник НВ, Бабар ТВ, Іконописуєва НА, Копиця ТВ. Поліпи ендометрія у жінок репродуктивного віку – сучасний етіопатогенетичний погляд на проблему: (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:111–8. doi: [10.11603/24116-4944.2020.2.11848](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11848)

53. Носенко ОМ, Юрченко СВ. Особливості імунної реактивності ендометрія з неатиповою гіперплазією у пацієнок із безпліддям та ожирінням. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:119-24. doi: [10.11603/24116-4944.2020.2.11849](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11849)

54. Опришко ВІ, Мамчур ВЙ, Носівець ДС, Прохач ГВ, Курт-Аметова ГС. Ефективна, безпечна і раціональна фармакотерапія ендогенного дефіциту прогестерону. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:21–5. doi: [10.30841/2708-8731.1.2021.229705](https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229705)

55. Оріщак ІК, Макарчук ОМ, Дзьомбак ВБ, Гаврилюк ГМ, Островська ОМ, Остафійчук СО. Молекулярно-біологічні маркери та сонографічні ознаки хронічної запальної реакції пацієнок з гіперплазією ендометрія, асоційованою із генітальним ендометріозом. Вісник морської медицини. 2022;1:71-82. doi: [10.5281/zenodo.6414044](https://doi.org/10.5281/zenodo.6414044)

56. Орлова ЮА, Мартиненко ВБ. Ендометріоз як глобальна багаторівнева проблема, ретроспективна характеристика хворих. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):63-9. doi: [10.31718/2077-1096.20.2.63](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.2.63)

57. Остафійчук СО, Волосовський ПР, Прудніков ПМ, Генік НІ. Деякі практичні аспекти менеджменту пацієток з хронічним тазовим болем. *Art of Medicine*. 2022;1:79-83. doi: [10.21802/artm.2022.1.21.79](https://doi.org/10.21802/artm.2022.1.21.79)

58. Пахаренко ЛВ, Басюга ІО, Жураківський ВМ, Ласитчук ОМ, Курташ НЯ. Значення мікрофлори генітального тракту у розвитку ендометріозу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;2:21-5. doi: [10.30841/2708-8731.2.2023.278155](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278155)

59. Паянок ТМ, Задорожня ТМ. Статистичний аналіз даних. Ірпінь; 2020. 312 с.

60. Педаченко НЮ, Тухтарін РА, Аветисян ІЛ, Шемейко ТЛ. Хронічний ендометрит та ендометріоз: чи є взаємозв'язок? *Здоров'я суспільства*. 2021;10(3):83-91. doi: [10.22141/2306-2436.10.3.2021.246349](https://doi.org/10.22141/2306-2436.10.3.2021.246349)

61. Пирогова ВІ, Шурпак СО, Козловський ІВ. Гінекологічні передумови розвитку синдрому хронічного тазового болю – діагностика та лікування (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023;2:59-66. doi: [10.30841/2708-8731.2.2023.278288](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278288)

62. Підгайна ІЯ, Хміль СВ. Ретроспективний аналіз клінічної картини пацієток із безпліддям на тлі ендометріозу при довгому та короткому протоколах стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:109–114. doi: [10.11603/24116-4944.2022.2.13461](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13461)

63. Покровенко ДА, Медведєв МВ. Алгоритм лікування зовнішнього генітального ендометріозу із застосуванням нових молекулярних маркерів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:106-13. doi: [10.11603/24116-4944.2021.2.12607](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12607)

64. Постоленко ВЮ, Авраменко НВ, Барковський ДЄ. Стан мікрофлори та ступінь вираженості місцевого імунного захисту в ендометрії жінок з безпліддям, що розвивається на тлі хронічного ендометриту поєданого з бактеріальним вагінозом. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022;7(1):150-7. doi: [10.26693/jmbs07.01.150](https://doi.org/10.26693/jmbs07.01.150)

65. Рожковська НМ, Волянчук АВ. Проблема безплідності та якості ооцитів при ендометріозі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025;5:112–7. doi: [10.30841/2708-8731.5.2025.337960](https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2025.337960)

66. Руда РА. Хронічний ендометрит та ендометріоз: що спільного? Репродуктивна ендокринологія. 2024;1:29-32. doi: [10.18370/2309-4117.2024.71.29-32](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.29-32)

67. Самойлова МВ, Танько ОП. Акушерські та перинатальні ризики в жінок з інфільтративними формами генітального ендометріозу. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2020;6(3-4):14-7.

68. Семенюк АО. Тактика ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія на фоні надмірної маси тіла. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;3:28–31. doi: [10.30841/2708-8731.3.2020.215009](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2020.215009)

69. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Паньків ВІ, Козачук ЄС, Чернуха ЛС, Крижановська ОІ. Альтернативні підходи в лікуванні ендометріозу. Огляд літератури. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2025;3:63-72. doi: [10.30978/CEES-2025-3-63](https://doi.org/10.30978/CEES-2025-3-63)

70. Ситнікова ВО, Сивий СМ, Рожковська НМ, Гладчук ЗІ. Морфологія запальних змін ендометрія у вогнищах ендометріозу та аденоміозу. Репродуктивне здоров'я жінки. 2024;6:76–81. doi: [10.30841/2708-8731.6.2024.313548](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2024.313548)

71. Скапчук ТВ, Каліновська ІВ. Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу. Патологія. 2024;21(1):57-60. doi: [10.14739/2310-1237.2024.1.297162](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.297162)

72. Скапчук ТВ, Каліновська ІВ. Зміна рівня гормональної активності ендометрія залежно від гормонального фону хворих на ендометріоз. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;24(1):21-4. doi: [10.24061/1727-0847.24.1.2025.03](https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.03)

73. Скапчук ТВ. Клінічна значимість анкети для оцінки тазового болю у хворих ендометріозом. Art of Medicine. 2025;3:84-9. doi: [10.21802/artm.2025.3.35.84](https://doi.org/10.21802/artm.2025.3.35.84)

74. Соломко ОБ. Диференційований підхід до лікування жінок репродуктивного віку з синдромом хронічного тазового болю [дисертація]. Львів; 2023. 229 с.

75. Соломко ОБ, Шурпяк СО. Актуалізація диференціальної діагностики синдрому хронічного тазового болю у жінок репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;7:61–8. doi: [10.30841/2708-8731.7.2022.272474](https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2022.272474)

76. Соломко ОБ, Шурпяк СО. Диференційне оцінювання якості життя жінок із синдромом хронічного тазового болю залежно від супутніх патологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;8:41–4. doi: [10.30841/2708-8731.8.2022.273295](https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273295)

77. Сусідко ОМ, Лубковська ОА, Ковалишин ОА. Біоценоз вагінального тракту у пацієнток з безпліддям на тлі хронічного ендометриту. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;4:74-8. doi: [10.30841/2708-8731.4.2023.285768](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285768)

78. Суханова АА, Гордійчук ОО, Церковнюк РГ. Коли біль вводить в оману: діагностичні пастки при ендометріозі. Консиліум гінеколога, уролога, невролога. Репродуктивне здоров'я жінки. 2025;4:85–96. doi: [10.30841/2708-8731.4.2025.335429](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2025.335429)

79. Татарчук ТФ, Дубоссарська ЮО, Дубоссарська ЗМ, Регеда СІ, Занько ОВ. Гіперплазія ендометрію: сучасні підходи до діагностики та лікування. Репродуктивна ендокринологія. 2021;2:18–27. doi: [10.18370/2309-4117.2021.58.18-27](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.18-27)

80. Толстанова ГО. Диференційований підхід до лікування зовнішнього генітального ендометріозу як профілактика рецидивів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;2:66-72. doi: [10.30841/2708-8731.2.2022.261813](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2022.261813)

81. Толстанова ГО, Лубковська ОА, Гладенко СЕ. Особливості перебігу геніального ендометріозу та його рецидив у жінок репродуктивного віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;2:38-42. doi: [10.30841/2708-8731.2.2023.278279](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2023.278279)

82. Тофан БЮ. Підвищення ефективності лікування безпліддя при ендометріозі з використанням лапароскопічної хірургії та запліднення ін. вітро [дисертація]. Чернівці; 2025. 199 с.

83. Тофан БЮ, Бербець АМ. Екстракорпоральне запліднення як метод лікування ендометріоз-асоційованої безплідності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2025;15(1):90-9. doi: [10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.15](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.15)

84. Хасхачих ДА, Потапов ВО. Імуногістохімічна характеристика гіперплазій ендометрія порівняно із секреторним ендометрієм. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2024;2:69-80. doi: [10.11603/24116-4944.2023.2.14171](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14171)

85. Хасхачих ДА, Потапов ВО, Кукінв ГО. Диференційований підхід до лікування гіперплазії ендометрія без атипії у жінок репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:149-54. doi: [10.11603/24116-4944.2019.2.10935](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10935)

86. Хасхачих ДА, Потапов ВО. Лікування гіперплазії ендометрія без атипії мікронізованим прогестероном. очікувані та реальні результати. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:125-30. doi: [10.11603/24116-4944.2021.2.12425](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12425)

87. Хміль Досвальд АС. Ефективність модифікованої схеми лікування безпліддя у протоколах екстракорпорального запліднення у жінок із синдромом полікістозних яєчників та хронічним ендометритом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;2:125-30. doi: [10.11603/24116-4944.2021.2.12888](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.2.12888)

88. Хміль СВ, Візняк ТБ. Ембріологічні та клінічні результати протоколів екстракорпорального запліднення у безплідних жінок з ендометріозом яєчників залежно від типу прегравідарної підготовки. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2024;3:74-7. doi: [10.11603/1811-2471.2024.v.i3.14904](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i3.14904)

89. Хміль СВ, Візняк ТБ. Клінічна характеристика пацієнок з ендометріозасоційованим безпліддям, яким контролювану оваріальну стимуляцію здійснювали за коротким протоколом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2024;1:76-8. doi: [10.11603/24116-4944.2024.1.14753](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.1.14753)

90. Хміль СВ, Візняк ТБ. Клініко-лабораторні особливості пацієнок із ендометріозом яєчників та безпліддям залежно від типу прегравідарної підготовки. Буковинський медичний вісник. 2024;28(2):78-82. doi: [10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.12)

91. Хміль СВ, Візняк ТБ. Особливості гормонального фону жінок із безпліддям на тлі ендометріозу яєчників. Медична та клінічна хімія. 2024;(2):81-6. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2024.i2.14771](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i2.14771)

92. Хміль СВ, Візняк ТБ, Хміль МС, Романчук ЛІ, Підгайна ІЯ. Ендометріоз-асоційоване безпліддя: нові підходи діагностики та лікування. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:26-34. doi: [10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13494](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13494)

93. Хміль СВ, Кулик П. Клінічна характеристика пацієнок з ендометріозасоційованим безпліддям. Вісник проблем біології і медицини. 2020;4:214-8. doi: [10.29254/2077-4214-2020-4-158-214-218](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-4-158-214-218)

94. Хміль СВ, Кулик П, Бойчук АВ, Геряк СМ, Маланчин ІМ, Корда ІВ, та ін. Склеротерапія та допоміжні репродуктивні технології у лікуванні пацієнок з ендометріоз-асоційованим безпліддям. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;1:75-80. doi: [10.11603/1681-2786.2022.1.13079](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.1.13079)

95. Хміль СВ, Кулик П, Підгайна ІЯ. Ендометріоз та безпліддя (огляд літератури). Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:83-90. doi: [10.11603/24116-4944.2019.2.10801](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.2.10801)

96. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Клінічні результати у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу в протоколах допоміжних репродуктивних технологій. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022;2:95-103. doi: [10.35278/2664-0767.2\(50\).2023.275000](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(50).2023.275000)

97. Хміль СВ, Підгайна ІЯ. Оцінка гормонального фону жінок із безпліддям на тлі ендометріозу. Медична та клінічна хімія. 2022;24(4):101-6. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13580](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2022.i4.13580)

98. Хміль СВ, Підгайна ІЯ, Кулик П, Коблош НД. Ендометріоз: досягнення та питання в світових дослідженнях. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019;4:84-93. doi: [10.11603/1681-2786.2019.4.10953](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.4.10953)

99. Хміль СВ, Хміль Досвальд АС, Хміль МС, Маланчук ЛМ, Геряк СМ, Корда ІВ, та ін. Клінічні результати в жінок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників та хронічного ендометриту в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;4:81-7. doi: [10.11603/1681-2786.2022.4.13687](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2022.4.13687)

100. Чернікова Д. Переосмислення генезу ендометріозу та тазового болю: як вплинути на патофізіологічні механізми запалення? Медичні аспекти здоров'я жінки. 2024;2:70-3.

101. Черняк ММ, Корчинська ОО. Клініко-анамнестичні особливості хворих на ендометріоз. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;4(4-1):69-76. doi: [10.52705/2788-6190-2024-04.1-10](https://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-04.1-10)

102. Черняк ММ, Корчинська ОО. Сучасні погляди на оперативні втручання при ендометріозі (огляд літератури). Репродуктивна ендокринологія. 2021;2:45-52. doi: [10.18370/2309-4117.2021.58.45-52](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.45-52)

103. Шемелько ТЛ. Оптимізація методів допоміжних репродуктивних технологій у жінок із ендометріозом [дисертація]. Київ; 2020. 141 с.

104. Шурпяк СО, Козловський ІВ, Пирогова ВІ, Охабська П. Аналіз діагностично-лікувальних заходів при хронічному тазовому болю у жінок в рутинній клінічній практиці. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;6:23–8. doi: [10.30841/2708-8731.6.2023.289993](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2023.289993)

105. Шурпяк СО, Соломко ОБ. Медико-соціальні аспекти у жінок репродуктивного віку із хронічним тазовим болем. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;6:71–6. doi: [10.30841/2708-8731.6.2021.244386](https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2021.244386)

106. Шурпяк СО, Соломко ОБ. Хронічний тазовий біль у жінок, етапи і методи діагностики (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;2:25-34. doi: [10.30841/2708-8731.2.2020.210957](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2020.210957)

107. Щербина МО, Потапова ЛВ. Генітальний ендометріоз. Харків; 2020. 40с.

108. Ярова ІВ. Сучасне оцінювання стану ендометрія (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;4:57–64. doi: [10.30841/2708-8731.4.2022.262794](https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262794)

109. Adamczyk M, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Epigenetic Factors in Eutopic Endometrium in Women with Endometriosis and Infertility. Int J Mol Sci [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 10];23(7):3804. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8998720/pdf/ijms-23-03804.pdf> doi: [10.3390/ijms23073804](https://doi.org/10.3390/ijms23073804)

110. ACOG. Addressing social and structural determinants of health in the delivery of

reproductive health care. *Obstetrics & Gynecology*. 2024;144:113–20. doi: [10.1097/AOG.00000000000005721](https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000005721)

111. Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, et al. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022[cited 2025 Sep 10];19(11):6725. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9180566/pdf/ijerph-19-06725.pdf> doi: [10.3390/ijerph19116725](https://doi.org/10.3390/ijerph19116725)

112. As-Sanie S, Mackenzie SC, Morrison L, Schrepf A, Zondervan KT, Horne AW, et al. Endometriosis: A Review. *JAMA*. 2025;334(1):64-78. doi: [10.1001/jama.2025.2975](https://doi.org/10.1001/jama.2025.2975)

113. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ*. 2023;195(10):363-71. doi: [10.1503/cmaj.220637](https://doi.org/10.1503/cmaj.220637)

114. Alonso A, Gunther K, Maheux-Lacroix S, Abbott J. Medical management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2024;36(5):353-61. doi: [10.1097/gco.0000000000000983](https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000983)

115. Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, Wattiez A, Koninckx PR. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022[cited 2025 Sep 28];19(11):6725. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9180566/pdf/ijerph-19-06725.pdf> doi: [10.3390/ijerph19116725](https://doi.org/10.3390/ijerph19116725)

116. Arcoverde F, Andres MP, Souza CC, Neto JS, Abrão MS. Deep endometriosis: medical or surgical treatment? *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(3):341-6. doi: [10.23736/S2724-606X.21.04705-5](https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04705-5)

117. As-Sanie S, Mackenzie SC, Morrison L, Schrepf A, Zondervan KT, Horne AW, et al. Endometriosis: A Review. *JAMA*. 2025;334(1):64-78. doi: [10.1001/jama.2025.2975](https://doi.org/10.1001/jama.2025.2975)

118. Azeze GG, Wu L, Alemu BK, Lee WF, Fung LWY, Cheung ECW, et al. Proteomics approach to discovering non-invasive diagnostic biomarkers and understanding the pathogenesis of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2024;22(1):685. doi: [10.1186/s12967-024-05474-3](https://doi.org/10.1186/s12967-024-05474-3)

119. Bakun OV, Koval HD, Dudka YA, Oshchepkova IA, Makoviichuk KY. Influence

of probiotics on the mesothelin level in women with endometriosis associated with infertility in complex preparation for assisted reproductive technologies. *Wiad Lek.* 2023;76(11):2455-9. doi: [10.36740/wlek202311118](https://doi.org/10.36740/wlek202311118)

120. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020[cited 2025 Oct 24];10(10):CD011031. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428328/pdf/CD011031.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd011031.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd011031.pub3)

121. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2022[cited 2025 Sep 30];2022(2):hoac009. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8951218/pdf/hoac009.pdf> doi: [10.1093/hropen/hoac009](https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009)

122. Begum MIA, Chuan L, Hong ST, Chae HS. The Pathological Role of miRNAs in Endometriosis. *Biomedicines* [Internet]. 2023[cited 2025 Sep 05];11(11):3087. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10669455/pdf/biomedicines-11-03087.pdf> doi: [10.3390/biomedicines11113087](https://doi.org/10.3390/biomedicines11113087)

123. Bendifallah S, Puchar A, Vesale E, Moawad G, Daraï E, Roman H. Surgical Outcomes after Colorectal Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(3):453-66. doi: [10.1016/j.jmig.2020.08.015](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.08.015)

124. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022[cited 2025 Sep 22];13:1020827. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9643365/pdf/fendo-13-1020827.pdf> doi: [10.3389/fendo.2022.1020827](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827)

125. Brichant G, Laraki I, Henry L, Munaut C, Nisolle M. New Therapeutics in Endometriosis: A Review of Hormonal, Non-Hormonal, and Non-Coding RNA Treatments. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2025 Oct 05];22(19):10498. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8508913/pdf/ijms-22-10498.pdf> doi: [10.3390/ijms221910498](https://doi.org/10.3390/ijms221910498)

126. Brulport A, Bourdon M, Vaiman D, Drouet C, Pocate-Cheriet K, Bouzid K, et al. An integrated multi-tissue approach for endometriosis candidate biomarkers: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2024[cited 2025 Oct 11];22(1):21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10858544/> doi: [10.1186/s12958-023-01181-8](https://doi.org/10.1186/s12958-023-01181-8)

127. Buggio L, Dridi D, Barbara G, Merli CEM, Cetera GE, Vercellini P. Novel pharmacological therapies for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 21];15(9):1039-52. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2022.2117155> doi: [10.1080/17512433.2022.2117155](https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2117155)

128. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40:1048–79. doi: [10.1210/er.2018-00242](https://doi.org/10.1210/er.2018-00242)

129. Burghaus S, Drazic P, Wölfler M, Mechsner S, Zeppernick M, Meinhold-Heerlein I, et al. Multicenter evaluation of blood-based biomarkers for the detection of endometriosis and adenomyosis: A prospective non-interventional study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;164(1):305-14. doi: [10.1002/ijgo.15062](https://doi.org/10.1002/ijgo.15062)

130. Cano-Herrera G, Salmun Nehmad S, Ruiz de Chávez Gascón J, Méndez Vionet A, van Tienhoven XA, Osorio Martínez MF, et al. Endometriosis: A Comprehensive Analysis of the Pathophysiology, Treatment, and Nutritional Aspects, and Its Repercussions on the Quality of Life of Patients. *Biomedicines* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 11];12(7):1476. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11274817/pdf/biomedicines-12-01476.pdf> doi: [10.3390/biomedicines12071476](https://doi.org/10.3390/biomedicines12071476)

131. Capezzuoli T, Rossi M, La Torre F, Vannuccini S, Petraglia F. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2022[cited 2025 Sep 23];67:102311. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471489222001382?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.coph.2022.102311](https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102311)

132. Cardoso JV, Machado DE, da Silva MC, de Mello MP, Berardo PT, Medeiros R, et al. Influence of interleukin-8 polymorphism on endometriosis-related pelvic pain. *Hum*

Immunol. 2023;84(10):561-6. doi: [10.1016/j.humimm.2023.07.004](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2023.07.004)

133. Carrillo Torres P, Martínez-Zamora MÁ, Ros C, Rius M, Mensión E, Gracia M, et al. Clinical and sonographic impact of oral contraception in patients with deep endometriosis and adenomyosis at 2 years of follow-up. *Sci Rep* [Internet]. 2023[cited 2025 Sep 30];13(1):2066. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9899265/pdf/41598_2023_Article_29227.pdf doi: [10.1038/s41598-023-29227-2](https://doi.org/10.1038/s41598-023-29227-2)

134. Chantalat E, Valera M-C, Vaysse C, Noirrit E, Rusidze M, Weyl A, et al. Estrogen Receptors and Endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2020[cited 2025 Sep 28];21(8):2815. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2815> doi: [10.3390/ijms21082815](https://doi.org/10.3390/ijms21082815)

135. Chao X, Liu Y, Fan Q, Shi H, Wang S, Lang J. The role of the vaginal microbiome in distinguishing female chronic pelvic pain caused by endometriosis/adenomyosis. *Ann Transl Med* [Internet]. 2021[cited 2025 Sep 11];9(9):771. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8246188/pdf/atm-09-09-771.pdf> doi: [10.21037/atm-20-4586](https://doi.org/10.21037/atm-20-4586)

136. Chen H, Malentacchi F, Fambrini M, Harrath AH, Huang H, Petraglia F. Epigenetics of Estrogen and Progesterone Receptors in Endometriosis. *Reprod Sci*. 2020;27(11):1967-74. doi: [10.1007/s43032-020-00226-2](https://doi.org/10.1007/s43032-020-00226-2)

137. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020[cited 2024 Jun 24];11(11):CD003678. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8127059/pdf/CD003678.pdf> doi: [10.1002/14651858.cd003678.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd003678.pub3)

138. Cheng W, Shan J, Ding J, Liu Y, Sun S, Xu L, et al. Therapeutic effects of Huayu Jiedu formula on endometriosis via downregulating GATA 6 expression. *Heliyon* [Internet]. 2023[cited 2025 Sep 30];10(1):e23149. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10767382/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.heliyon.2023.e23149](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23149)

139. Clemenza S, Capezzuoli T, Eren E, Garcia Garcia JM, Vannuccini S, Petraglia

F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis. *Minerva Obstet Gynecol.* 2023;75(3):288-97. doi: [10.23736/s2724-606x.22.05157-0](https://doi.org/10.23736/s2724-606x.22.05157-0)

140. Clower L, Fleshman T, Geldenhuys WJ, Santanam N. Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain. *Biomolecules.* 2022;12(8):1055. doi: [10.3390/biom12081055](https://doi.org/10.3390/biom12081055)

141. Cuffaro F, Russo E, Amedei A. Endometriosis, Pain, and Related Psychological Disorders: Unveiling the Interplay among the Microbiome, Inflammation, and Oxidative Stress as a Common Thread. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 29];25(12):6473. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11203696/pdf/ijms-25-06473.pdf> doi: [10.3390/ijms25126473](https://doi.org/10.3390/ijms25126473)

142. Czubak P, Herda K, Niewiadomska I, Putowski L, Łańcut M, Masłyk M. Understanding Endometriosis: A Broad Review of Its Causes, Management, and Impact. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 11];26(18):8878. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12469443/pdf/ijms-26-08878.pdf> doi: [10.3390/ijms26188878](https://doi.org/10.3390/ijms26188878)

143. Daniilidis A, Grigoriadis G, Dalakoura D, D'Alterio MN, Angioni S, Roman H. Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis and Assessment of Endometriosis-An Overview: How, Why, and When. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2025 Sep 24];12(12):2912. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9777206/pdf/diagnostics-12-02912.pdf> doi: [10.3390/diagnostics12122912](https://doi.org/10.3390/diagnostics12122912)

144. [Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. - Churchill Livingstone, 2006. - 828 p .].

145. D'Alterio MN, Saponara S, D'Ancona G, Russo M, Laganà AS, Sorrentino F, et al. Role of surgical treatment in endometriosis. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(3):317-32. doi: [10.23736/S2724-606X.21.04737-7](https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04737-7)

146. Donnez J, Cacciottola L. Endometriosis: An Inflammatory Disease That Requires New Therapeutic Options. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022[cited 2025 Sep 22];23(3):1518. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8836207/pdf/ijms-23-01518.pdf> doi: [10.3390/ijms23031518](https://doi.org/10.3390/ijms23031518)

147. Donnez J, Dolmans MM. Endometriosis and Medical Therapy: From Progestogens to Progesterone Resistance to GnRH Antagonists: A Review. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021[cited 2025 Oct 05];10(5):1085. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7961981/pdf/jcm-10-01085.pdf> doi: [10.3390/jcm10051085](https://doi.org/10.3390/jcm10051085)
148. Donnez O. Conservative Management of Rectovaginal Deep Endometriosis: Shaving Should Be Considered as the Primary Surgical Approach in a High Majority of Cases. *J. Clin. Med* [Internet]. 2021[cited 2025 Nov 11];10:5183. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8584847/pdf/jcm-10-05183.pdf> doi: [10.3390/jcm10215183](https://doi.org/10.3390/jcm10215183)
149. Dydyk AM, Gupta N. Chronic Pelvic Pain [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022[cited 2025 Oct 07]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119472/>
150. Edi R, Cheng T. Endometriosis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2022;106(4):397-404.
151. Estole-Casanova LA. A Comprehensive Review of the Efficacy and Safety of Dopamine Agonists for Women with Endometriosis-associated Infertility from Inception to July 31, 2022. *Acta Med Philipp*. 2024;58(10):49-64. doi: [10.47895/amp.vi0.6994](https://doi.org/10.47895/amp.vi0.6994)
152. Fonseca MAS, Haro M, Wright KN, Lin X, Abbasi F, Sun J, et al. Single-cell transcriptomic analysis of endometriosis. *Nat Genet*. 2023;55(2):255-67. doi: [10.1038/s41588-022-01254-1](https://doi.org/10.1038/s41588-022-01254-1)
153. França PRC, Lontra ACP, Fernandes PD. Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options. *Molecules* [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 15];27(13):4034. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9268675/pdf/molecules-27-04034.pdf> doi: [10.3390/molecules27134034](https://doi.org/10.3390/molecules27134034)
154. Garcia Garcia JM, Vannuzzi V, Donati C, Bernacchioni C, Bruni P, Petraglia F. Endometriosis: Cellular and Molecular Mechanisms Leading to Fibrosis. *Reprod Sci*. 2023;30(5):1453-61. doi: [10.1007/s43032-022-01083-x](https://doi.org/10.1007/s43032-022-01083-x)

155. Ghiasi M, Kulkarni MT, Missmer SA. Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago? *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):452-61. doi: [10.1016/j.jmig.2019.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.018)

156. Griffiths MJ, Horne AW, Gibson DA, Roberts N, Saunders PTK. Endometriosis: recent advances that could accelerate diagnosis and improve care. *Trends Mol Med* [Internet]. 2024[cited 2024 Oct 27];S1471-4914(24)00166-7. Available from: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1471-4914%2824%2900166-7> doi: [10.1016/j.molmed.2024.06.008](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.06.008)

157. Grinberg K, Sela Y, Nissanholtz-Gannot R. New Insights about Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS). *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020[cited 2025 Sep 11];17(9):3005. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7246747/pdf/ijerph-17-03005.pdf> doi: [10.3390/ijerph17093005](https://doi.org/10.3390/ijerph17093005)

158. Guo B, Zhu H, Xiao C, Zhang J, Liu X, Fang Y, et al. NLRC5 exerts anti-endometriosis effects through inhibiting ER β -mediated inflammatory response. *BMC Med* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 28];22(1):351. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-024-03571-0> doi: [10.1186/s12916-024-03571-0](https://doi.org/10.1186/s12916-024-03571-0)

159. Guo J, Wang Y, Chen G. Causal Relationship Between Endometriosis, Female Infertility, and Primary Ovarian Failure Through Bidirectional Mendelian Randomization. *Int J Womens Health*. 2024;16:2143-55. doi: [10.2147/ijwh.s488351](https://doi.org/10.2147/ijwh.s488351)

160. Guo M, Bafligil C, Tapmeier T, Hubbard C, Manek S, Shang C, et al. Mass cytometry analysis reveals a distinct immune environment in peritoneal fluid in endometriosis: a characterisation study. *BMC Med* [Internet]. 2020[cited 2025 Oct 15];18(1):3. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6945609/pdf/12916_2019_Article_1470.pdf doi: [10.1186/s12916-019-1470-y](https://doi.org/10.1186/s12916-019-1470-y)

161. He J, Xu Y, Yi M, Gu C, Zhu Y, Hu G. Involvement of natural killer cells in the pathogenesis of endometriosis in patients with pelvic pain. *J Int Med Res* [Internet]. 2020[cited 2024 Jul 12];48(7):300060519871407. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7394034/pdf/10.1177_0300060519871407.pdf doi: [10.1177/0300060519871407](https://doi.org/10.1177/0300060519871407)

162. Hirsch M, Duffy JMN, Farquhar CM. Hormonal treatment isolated versus hormonal treatment associated with electrotherapy for pelvic pain control in deep endometriosis: Randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:511-2. doi: [10.1016/j.ejogrb.2020.11.051](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.051)

163. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ [Internet].* 2022 [cited 2025 Oct 13];379:e070750. Available from: <https://www.bmj.com/content/379/bmj-2022-070750.long> doi: [10.1136/bmj-2022-070750](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750)

164. Hu L, Zhang J, Lu Y, Fu B, Hu W. Estrogen receptor beta promotes endometriosis progression by upregulating CD47 expression in ectopic endometrial stromal cells. *J Reprod Immunol [Internet].* 2022[cited 2024 Sep 10];151:103513. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165037822000420?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.jri.2022.103513](https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103513)

165. Hudelist G, Valentin L, Saridogan E, Condous G, Malzoni M, Roman H, et al. What to choose and why to use – a critical review on the clinical relevance of rASRM, EFI and Enzian classifications of endometriosis. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021;13(4):331-8. doi: [10.52054/fvvo.13.4.041](https://doi.org/10.52054/fvvo.13.4.041)

166. Jafari S, Hunger R. IHC Optical Density Score: A New Practical Method for Quantitative Immunohistochemistry Image Analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017;1(25):e12-e3.]

167. Jewson M, Purohit P, Lumsden MA. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:62-73. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004)

168. Jiang H, Zhang X, Wu Y, Zhang B, Wei J, Li J, et al. Bioinformatics identification and validation of biomarkers and infiltrating immune cells in endometriosis. *Front Immunol [Internet].* 2022[cited 2025 Sep 30];13:944683. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9745028/pdf/fimmu-13-944683.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2022.944683](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.944683)

169. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2025 Sep 22];22(11):5644 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8198999/pdf/ijms-22-05644.pdf> doi: [10.3390/ijms22115644](https://doi.org/10.3390/ijms22115644)
170. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of Endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021[cited 2025 Nov 05];21:397. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628449/pdf/12905_2021_Article_1545.pdf doi: [10.1186/s12905-021-01545-5](https://doi.org/10.1186/s12905-021-01545-5)
171. Keckstein J, Becker CM, Canis M, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, et al. Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 2: Deep Endometriosis. *Human Reproduction Open* [Internet]. 2020[cited 2025 Oct 24];2020(1):hoaa002. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7013143/> doi: [10.1093/hropen/hoaa002](https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa002)
172. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Scand*. 2021;100:1165-75. doi: [10.1111/aogs.14099](https://doi.org/10.1111/aogs.14099)
173. Kim M-R, Chapron C, Römer T, Aguilar A, Chalermchockcharoenkit A, Chatterjee S, et al. Clinical Diagnosis and Early Medical Management for Endometriosis: Consensus from Asian Expert Group. *Healthcare* [Internet]. 2022[cited 2025 Sep 19];10(12):2515. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/10/12/2515> doi: [10.3390/healthcare10122515](https://doi.org/10.3390/healthcare10122515)
174. Kohring C, Akmatov MK, Holstiege J, Brandes I, Mechsner S. The Incidence of Endometriosis, 2014–2022. An Analysis of Nationwide Claims Data From Physicians in Private Practice. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(19):619-26. doi: [10.3238/arztebl.m2024.0160](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0160)
175. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, d'Argent E, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2021[cited 2025 Oct 14];85(3):e13384. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13384>

doi: [10.1111/aji.13384](https://doi.org/10.1111/aji.13384)

176. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Vigano P. Understanding Peritoneal Fluid Estrogen and Progesterone Concentrations Permits Individualization of Medical Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Lower Doses, Especially in Adolescents Not Requiring Contraception. *J Clin Med* [Internet]. 2025[cited 2025 Oct 08];14(20):7196. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12564694/pdf/jcm-14-07196.pdf> doi: [10.3390/jcm14207196](https://doi.org/10.3390/jcm14207196)

177. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2024 Oct 15];24(5):4254. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10001466/pdf/ijms-24-04254.pdf> doi: [10.3390/ijms24054254](https://doi.org/10.3390/ijms24054254)

178. Lara-Ramos A, Álvarez-Salvago F, Fernández-Lao C, Galiano-Castillo N, Ocón-Hernández O, Mazheika M, et al. Widespread Pain Hypersensitivity and Lumbopelvic Impairments in Women Diagnosed with Endometriosis. *Pain Med*. 2021;22(9):1970-81. doi:

[10.1093/pm/pnaa463](https://doi.org/10.1093/pm/pnaa463)

179. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2021;38(1):10-8. doi: [10.12701/yujm.2020.00444](https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00444)

180. Leonardi M, Espada M, Kho RM, Magrina JF, Millischer AE, Savelli L, et al. Endometriosis and the Urinary Tract: From Diagnosis to Surgical Treatment. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2024 Oct 15];10(10):771. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7650710/pdf/diagnostics-10-00771.pdf> doi: [10.3390/diagnostics10100771](https://doi.org/10.3390/diagnostics10100771)

181. Leone Roberti Maggiore U, Chiappa V, Ceccaroni M, Roviglione G, Savelli L, Ferrero S, Raspagliesi F, Spanò Bascio L. Epidemiology of infertility in women with endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2024[cited 2024 Oct 27];92:102454. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152169342300161X?via%3Dihub> doi: [10.1016/j.bpobgyn.2023.102454](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102454)

182. Lightbourne A, Foley S, Dempsey M, Cronin M. Living With Endometriosis: A

Reflexive Thematic Analysis Examining Women's Experiences With the Irish Healthcare Services. *Qual Health Res.* 2024;34(4):311-22. doi: [10.1177/10497323231214114](https://doi.org/10.1177/10497323231214114)

183. Limam I, Abdelkarim M, Kacem-Berjeb K, Khrouf M, Feki A, Braham M, et al. Precision Therapeutic and Preventive Molecular Strategies for Endometriosis-Associated Infertility. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 10];26(16):7706. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12386890/pdf/ijms-26-07706.pdf>
doi: [10.3390/ijms26167706](https://doi.org/10.3390/ijms26167706)

184. Liu S, Xin W, Tang X, Qiu J, Zhang Y, Hua K. LncRNA H19 Overexpression in Endometriosis and its Utility as a Novel Biomarker for Predicting Recurrence. *Reprod Sci.* 2020;27(9):1687-97. doi: [10.1007/s43032-019-00129-x](https://doi.org/10.1007/s43032-019-00129-x)

185. Marquardt RM, Tran DN, Lessey BA, Rahman MS, Jeong JW. Epigenetic Dysregulation in Endometriosis: Implications for Pathophysiology and Therapeutics. *Endocr Rev.* 2023;44(6):1074-95. doi: [10.1210/endrev/bnad020](https://doi.org/10.1210/endrev/bnad020)

186. Marla S, Mortlock S, Houshdaran S, Fung J, McKinnon B, Holdsworth-Carson SJ, et al. Genetic risk factors for endometriosis near estrogen receptor 1 and coexpression of genes in this region in endometrium. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 2021[cited 2025 Sep 18];27(1):gaaa082. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8453628/pdf/gaaa082.pdf> doi: [10.1093/molehr/gaaa082](https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa082)

187. Mazur-Bialy A, Tim S, Pepek A, Skotniczna K, Naprawa G. Holistic Approaches in Endometriosis - as an Effective Method of Supporting Traditional Treatment: A Systematic Search and Narrative Review. *Reprod Sci.* 2024;31(11):3257-74. doi: [10.1007/s43032-024-01660-2](https://doi.org/10.1007/s43032-024-01660-2)

188. McGrath IM, Montgomery GW, Mortlock S. Genomic characterisation of the overlap of endometriosis with 76 comorbidities identifies pleiotropic and causal mechanisms underlying disease risk. *Hum Genet.* 2023;142(9):1345-60. doi: [10.1007/s00439-023-02582-w](https://doi.org/10.1007/s00439-023-02582-w)

189. Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update.* 2020;26:73–102. doi: [10.1093/humupd/dmz034](https://doi.org/10.1093/humupd/dmz034)

190. Menzhinskaya IV, Pavlovich SV, Melkumyan AG, Chuprynin VD, Yarotskaya EL, Sukhikh GT. Potential Significance of Serum Autoantibodies to Endometrial Antigens, α -Enolase and Hormones in Non-Invasive Diagnosis and Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2024 Sep 20];24(21):15578. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10649774/pdf/ijms-24-15578.pdf> doi: [10.3390/ijms242115578](https://doi.org/10.3390/ijms242115578)

191. Mercuri ND, Cox BJ. The need for more research into reproductive health and disease. *eLife* [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 20]11:e75061. Available from: <https://elifesciences.org/articles/75061> doi: [10.7554/eLife.75061](https://doi.org/10.7554/eLife.75061)

192. Montgomery GW. The Genetics of Endometriosis. *Twin Res Hum Genet*. 2020;23(2):103-4. doi: [10.1017/thg.2020.36](https://doi.org/10.1017/thg.2020.36)

193. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Nino G, Perez-Benavente A. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *JBRA Assisted Reproduction* 2022;26(1):88-104. doi: [10.5935/1518-0557.20210060](https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210060)

194. Mortlock S, McKinnon B, Montgomery GW. Genetic Regulation of Transcription in the Endometrium in Health and Disease. *Front Reprod Health* [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 28];3:795464. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9580733/pdf/frph-03-795464.pdf> doi: [10.3389/frph.2021.795464](https://doi.org/10.3389/frph.2021.795464)

195. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020[cited 2025 Nov 10];223(4):557. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9378\(20\)30321-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9378(20)30321-5) doi: [10.1016/j.ajog.2020.02.050](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.050)

196. Muhaidat N, Saleh S, Fram K, Nabhan M, Almahallawi N, Alryalat SA, et al. Prevalence of endometriosis in women undergoing laparoscopic surgery for various gynaecological indications at a Jordanian referral centre: gaining insight into the epidemiology of an important women's health problem. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021[cited 2025 Nov 05];21:381. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8557605/pdf/12905_2021_Article_1530.pdf
doi: [10.1186/s12905-021-01530-y](https://doi.org/10.1186/s12905-021-01530-y)

197. Munshi I, Sachdeva G. Genomic Insults and their Redressal in the Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Reproductive Medicine*. 2023;4(2):74-88. doi: [10.3390/reprodmed4020009](https://doi.org/10.3390/reprodmed4020009)

198. Geller A, Salganicoff A, Burke SP, editors. A New Vision for Women's Health Research. Washington, DC: National Academies Press, 2024. 560p. doi: [10.17226/28586](https://doi.org/10.17226/28586)

199. N Lu MY, Niu JL, Liu B. The risk of endometriosis by early menarche is recently increased: a meta-analysis of literature published from 2000 to 2020. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(1):59-69. doi: [10.1007/s00404-022-06541-0](https://doi.org/10.1007/s00404-022-06541-0)

200. Nirgianakis K, McKinnon B, Ma L, Imboden S, Bersinger N, Mueller MD. Peritoneal fluid biomarkers in patients with endometriosis: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;42(2):113-22. doi: [10.1515/hmbci-2019-0064](https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0064)

201. Ortega-Gutiérrez M, Muñoz-Gamez A, Girón-Prieto MS. Primary Care Approach to Endometriosis: Diagnostic Challenges and Management Strategies-A Narrative Review. *J Clin Med* [Internet]. 2025[cited 2025 Oct 22];4;14(13):4757. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12251040/pdf/jcm-14-04757.pdf>
doi:[10.3390/jcm14134757](https://doi.org/10.3390/jcm14134757)

202. Oskotsky TT, Bhoja A, Bunis D, Le BL, Tang AS, Kosti I et al. Identifying therapeutic candidates for endometriosis through a transcriptomics-based drug repositioning approach. *iScience* [Internet]. 2024[cited 2025 Oct 22];27(4):109388. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10952035/pdf/main.pdf> doi: [10.1016/j.isci.2024.109388](https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109388)

203. Ouyang Z, Deng J, Zhang L, Shen F. How transcription factors regulate apoptosis in endometriosis (Review). *Mol Med Rep* [Internet]. 2025[cited 2025 Oct 30];32(5):289. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12382432/pdf/mmr-32-05-13654.pdf> doi: [10.3892/mmr.2025.13654](https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13654)

204. Pant A, Moar K, K Arora T, Maurya PK. Biomarkers of endometriosis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2023[cited 2025 Oct 18];549:117563. Available from:

https://www.researchgate.net/publication/374064795_Biomarkers_of_Endometriosis doi: [10.1016/j.cca.2023.117563](https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117563)

205. Pavličev M, McDonough-Goldstein CE, Zupan AM, Muglia L, Hu YC, Kong F, et al. A common allele increases endometrial Wnt4 expression, with antagonistic implications for pregnancy, reproductive cancers, and endometriosis. *Nat Commun* [Internet]. 2024[cited 2025 Oct 21];15(1):1152. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10861470/pdf/41467_2024_Article_45338.pdf doi: [10.1038/s41467-024-45338-4](https://doi.org/10.1038/s41467-024-45338-4)

206. Pergolizzi JV Jr, LeQuang JA, Coluzzi F, El-Tallawy SN, Magnusson P, Ahmed RS, et al. Managing the neuroinflammatory pain of endometriosis in light of chronic pelvic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(17):2267-82. doi: [10.1080/14656566.2024.2425727](https://doi.org/10.1080/14656566.2024.2425727)

207. Piessens S, Edwards A. Sonographic Evaluation for Endometriosis in Routine Pelvic Ultrasound. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):265-6. doi: [10.1016/j.jmig.2019.08.027](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.08.027)

208. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2021;115(3):546-60. doi: [10.1016/j.fertnstert.2020.12.010](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010)

209. Pirtea P, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial receptivity in adenomyosis and/or endometriosis. *Fertil Steril*. 2023;119(5):741-5. doi: [10.1016/j.fertnstert.2023.03.004](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.004)

210. Praetorius TH, Lac V, Tessier-Cloutier B, Senz J, Nazeran TM, Köbel M, et al. Is endometriosis metastasizing? Shared somatic alterations suggest common origins across endometriotic lesions. *MedRxiv* [Internet]. 2021[cited 2025 Oct 14];4(12); 21255355. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.12.21255355v2.full> doi: [10.1101/2021.04.12.21255355](https://doi.org/10.1101/2021.04.12.21255355)

211. Pu H, Wen X, Luo D, Guo Z. Regulation of progesterone receptor expression in endometriosis, endometrial cancer, and breast cancer by estrogen, polymorphisms, transcription factors, epigenetic alterations, and ubiquitin-proteasome system. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2023[cited 2025 Oct 20];227:106199. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076022001509?via%3Dihub>
doi: [10.1016/j.jsbmb.2022.106199](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2022.106199)

212. Qiaomei Z, Ping W, Yanjing Z, Jinhua W, Shaozhan C, Lihong C. Features of peritoneal dendritic cells in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2023[cited 2025 Nov 02];21(1):4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9837895/pdf/12958_2023_Article_1058.pdf doi: [10.1186/s12958-023-01058-w](https://doi.org/10.1186/s12958-023-01058-w)

213. Quinn GP, Tishelman AC, Chen D, Nahata L. Reproductive health risks and clinician practices with gender diverse adolescents and young adults. *Andrology*. 2021;9(6):1689-97. doi:[10.1111/andr.13026](https://doi.org/10.1111/andr.13026)

214. Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, Møller PL, Stefansdottir L, Galarneau G, et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nat Genet*. 2023;55(3):423-36. doi: [10.1038/s41588-023-01323-z](https://doi.org/10.1038/s41588-023-01323-z)

215. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update*. 2020;26(4):565-85. doi: [10.1093/humupd/dmaa009](https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa009)

216. Revathidevi S, Nakaoka H, Suda K, Fujito N, Munirajan AK, Yoshihara K, et al. APOBEC mediated mutagenesis drives genomic heterogeneity in endometriosis. *J Hum Genet*. 2022;67(6):323-9. doi: [10.1038/s10038-021-01003-y](https://doi.org/10.1038/s10038-021-01003-y)

217. Rossi HR, Nedelec R, Jarvelin MR, Sebert S, Uimari O, Piltonen TT. Body size during adulthood, but not in childhood, associates with endometriosis, specifically in the peritoneal subtype-population-based life-course data from birth to late fertile age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(7):1248-57. doi: [10.1111/aogs.14090](https://doi.org/10.1111/aogs.14090)

218. Rossi M, Seidita I, Vannuccini S, Prisinzano M, Donati C, Petraglia F. Epigenetics, endometriosis and sex steroid receptors: An update on the epigenetic regulatory mechanisms of estrogen and progesterone receptors in patients with endometriosis. *Vitam Horm*. 2023;122:171-91. doi: [10.1016/bs.vh.2023.01.007](https://doi.org/10.1016/bs.vh.2023.01.007)

219. Rowlands IJ, Hockey R, Abbott JA, Montgomery GW, Mishra GD. Body mass index and the diagnosis of endometriosis: Findings from a national data linkage cohort

study. *Obes Res Clin Pract.* 2022;16(3):235-41. doi: [10.1016/j.orcp.2022.04.002](https://doi.org/10.1016/j.orcp.2022.04.002)

220. Sadłocha M, Toczek J, Major K, Staniczek J, Stojko R. Endometriosis: Molecular Pathophysiology and Recent Treatment Strategies-Comprehensive Literature Review. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2024[cited 2025 Sep 25];17(7):827. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11280110/pdf/pharmaceuticals-17-00827.pdf> doi: [10.3390/ph17070827](https://doi.org/10.3390/ph17070827)

221. Salmanov AG, Artyomenko VV, Dyndar OA, Dymarska OZ, Strakhovetska YV, Leshchova OD, et al. Complications in gynecological surgeries in Ukraine: results a multicenter study. *Pol Merkur Lekarski.* 2024;52(5):505-11. doi: [10.36740/merkur202405115](https://doi.org/10.36740/merkur202405115)

222. Salliss ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update.* 2021;28(1):92-131. doi: [10.1093/humupd/dmab035](https://doi.org/10.1093/humupd/dmab035)

223. Sarria-Santamera A, Yemenkhan Y, Terzic M, Ortega MA, Asunsolo Del Barco A. A Novel Classification of Endometriosis Based on Clusters of Comorbidities. *Biomedicines* [Internet]. 2023[cited 2025 Sep 11];11(9):2448. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10525703/pdf/biomedicines-11-02448.pdf> doi: [10.3390/biomedicines11092448](https://doi.org/10.3390/biomedicines11092448)

224. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* 2021;184(11):2807-24. doi: [10.1016/j.cell.2021.04.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041)

225. Schliep KC, Farland LV, Pollack AZ, Buck Louis G, Stanford JB, Allen-Brady K, et al. Endometriosis diagnosis, staging and typology and adverse pregnancy outcome history. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022;36(6):771-81. doi: [10.1111/ppe.12887](https://doi.org/10.1111/ppe.12887)

226. Shih AJ, Adelson RP, Vashistha H, Khalili H, Nayyar A, Puran R, et al. Single-cell analysis of menstrual endometrial tissues defines phenotypes associated with endometriosis. *BMC Med* [Internet]. 2022[cited 2025 Oct 04];20(1):315. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9476391/pdf/12916_2022_Article_2500.pdf doi: [10.1186/s12916-022-02500-3](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02500-3)

227. Shurpyak SO. The substantiation of differentiated therapy of the combined disgormonal pathology of reproductive organs in women of reproductive age with comorbid

conditions. Репродуктивне здоров'я жінки. 2020;24:5–10. doi: [10.30841/2708-8731.2.2020.210946](https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2020.210946)

228. Semeniuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS, Kryzhanovska OI. Sexual dysfunction as an early marker of endometriosis. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;2:86-91. doi: [10.30978/CEES-2020-2-86](https://doi.org/10.30978/CEES-2020-2-86)

229. Signorile PG, Cassano M, Viceconte R, Spyrou M, Marcattilj V, Baldi A. Endometriosis: A Retrospective Analysis on Diagnostic Data in a Cohort of 4,401 Patients. *In Vivo*. 2022;36(1):430-8. doi: [10.21873/invivo.12721](https://doi.org/10.21873/invivo.12721)

230. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2025 Sep 11];22(19):10554. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8508982/pdf/ijms-22-10554.pdf> doi: [10.3390/ijms221910554](https://doi.org/10.3390/ijms221910554)

231. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. The genetic background of endometriosis: can ESR2 and CYP19A1 genes be a potential risk factor for its development? [Internet]. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2025 Sep 25];21(21):8235. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7663510/pdf/ijms-21-08235.pdf> doi: [10.3390/ijms21218235](https://doi.org/10.3390/ijms21218235)

232. Sobstyl A, Chałupnik A, Mertowska P, Grywalska E. How Do Microorganisms Influence the Development of Endometriosis? Participation of Genital, Intestinal and Oral Microbiota in Metabolic Regulation and Immunopathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2025 Nov 05];24(13):10920. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10341671/pdf/ijms-24-10920.pdf> doi: [10.3390/ijms241310920](https://doi.org/10.3390/ijms241310920)

233. Starodubtseva N, Chagovets V, Tokareva A, Dumanovskaya M, Kukaev E, Novoselova A, et al. Diagnostic Value of Menstrual Blood Lipidomics in Endometriosis: A Pilot Study. *Biomolecules* [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 10];14(8):899. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11351896/pdf/biomolecules-14-00899.pdf> doi: [10.3390/biom14080899](https://doi.org/10.3390/biom14080899)

234. Surrey E, Soliman AM, Trenz H, Blauer-Peterson C, Sluis A. Impact of

Endometriosis Diagnostic Delays on Healthcare Resource Utilization and Costs. *Adv Ther*. 2020;37(3):1087-99. doi: [10.1007/s12325-019-01215-x](https://doi.org/10.1007/s12325-019-01215-x)

235. Szubert M, Rycerz A, Wilczyński JR. How to Improve Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis with Advanced Statistical Methods. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023[cited 2025 Oct 22];59(3):499. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10059817/pdf/medicina-59-00499.pdf> doi: [10.3390/medicina59030499](https://doi.org/10.3390/medicina59030499)

236. Szukiewicz D. Aberrant epigenetic regulation of estrogen and progesterone signaling at the level of endometrial/endometriotic tissue in the pathomechanism of endometriosis. *Vitam Horm*. 2023;122:193-235. doi: [10.1016/bs.vh.2022.11.005](https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.11.005)

237. Szukiewicz D, Stangret A, Ruiz-Ruiz C, Olivares EG, Sorițău O, Sușman S, et al. Estrogen- and Progesterone (P4)-Mediated Epigenetic Modifications of Endometrial Stromal Cells (EnSCs) and/or Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs) in the Etiopathogenesis of Endometriosis. *Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(4):1174-93. doi: [10.1007/s12015-020-10115-5](https://doi.org/10.1007/s12015-020-10115-5)

238. Szyliłt NA, Raiza LCP, Leal AAS, Podgaec S. Epidemiology with real-world data: deep endometriosis in women of reproductive age. *Einstein (Sao Paulo)* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 11];23:eAO1259. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12002848/pdf/2317-6385-eins-23-eAO1259.pdf> doi: [10.31744/einstein_journal/2025ao1259](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2025ao1259)

239. Takada K, Melnikov VG, Kobayashi R, Komine-Aizawa S, Tsuji NM, Hayakawa S. Female reproductive tract-organ axes. *Front Immunol* [Internet]. 2023[cited 2025 Sep 27];14:1110001. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9927230/pdf/fimmu-14-1110001.pdf> doi: [10.3389/fimmu.2023.1110001](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1110001)

240. Tang T, Lai H, Huang X, Gu L, Shi H. Application of serum markers in diagnosis and staging of ovarian endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47:1441–50. doi: [10.1111/jog.1465](https://doi.org/10.1111/jog.1465)

241. Tang HC, Lin TC, Wu MH, Tsai SJ. Progesterone resistance in endometriosis: A pathophysiological perspective and potential treatment alternatives. *Reprod Med Biol*

[Internet]. 2024[cited 2025 Sep 11];23(1):e12588. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11157498/pdf/RMB2-23-e12588.pdf> doi: [10.1002/rmb2.12588](https://doi.org/10.1002/rmb2.12588)

242. Tapmeier TT, Rahmioglu N, Lin J, De Leo B, Obendorf M, Raveendran M, et al. Neuropeptide S receptor 1 is a nonhormonal treatment target in endometriosis. *Sci Transl Med* [Internet]. 2021[cited 2025 Nov 10];13(608):eabd6469. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abd6469?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed doi: [10.1126/scitranslmed.abd6469](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd6469)

243. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839-52. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00389-5)

244. Taylor C, Levenson R. Quantification of immunohistochemistry—issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment II. *Histopathology*. 2006(49):411–24.]

245. Thombre Kulkarni M, Shafrir A, Farland LV, Terry KL, Whitcomb BW, Eliassen AH, Bertone-Johnson ER, Missmr SA. Association Between Laparoscopically Confirmed Endometriosis and Risk of Early Natural Menopause. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022[cited 2025 Nov10];5(1):e2144391. Available from: doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.44391](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.44391)

246. Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, et al. An International terminology for Endometriosis, 2021. *Human Reproduction Open* [Internet]. 2021[cited 2025 Sep 24];2021(4):hoab029. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8530702/pdf/hoab029.pdf> doi: [10.1093/hropen/hoab029](https://doi.org/10.1093/hropen/hoab029)

247. Topdağı Yılmaz EP, Yapça ÖE, Aynaoglu Yıldız G, Topdağı YE, Özkaya F, Kumtepe Y. Management of patients with urinary tract endometriosis by gynecologists. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2021;22(2):112-9. doi: [10.4274/jtgga.gale-nos.2020.2020.0054](https://doi.org/10.4274/jtgga.gale-nos.2020.2020.0054)

248. Trinchant R, García-Velasco JA. Oocyte Quality in Women with Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2025;90(2):173-81. doi: [10.1159/000541615](https://doi.org/10.1159/000541615)

249. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis [Internet]. StatPearls Publishing; 2024[cited 2025 Oct 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567777/>

250. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):333-55. doi: [10.1007/s11154-021-09666-w](https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w)

251. Varghese F, Bukhari A, Malhotra R. IHC Profiler: An Open Source Plugin for the Quantitative Evaluation and Automated Scoring of Immunohistochemistry Images of Human Tissue Samples. *PLoS One*. 2014;5(9); Taylor C, Levenson R. Quantification of immunohistochemistry—issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment II. *Histopathology*. 2006(49):411–24.

252. Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, Lee TTM, et al. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(11):1822-48. doi: [10.1016/j.jmig.2021.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.07.023)

253. Veth VB, van de Kar MM, Duffy JM, van Wely M, Mijatovic V, Maas JW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023[cited 2025 Sep 30];6(6):CD014788. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10283345/pdf/CD014788.pdf> doi:[10.1002/14651858.CD014788.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD014788.pub2)

254. Vesali S, Razavi M, Rezaeinejad M, Maleki-Hajiagha A, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. Endometriosis fertility index for predicting non-assisted reproductive technology pregnancy after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020;127(7):800-9. doi: [10.1111/1471-0528.16107](https://doi.org/10.1111/1471-0528.16107)

255. Višnić A, Barišić D, Čanadi Jurešić G, Sušanĳ Šepić T, Smilĳan Severinski N. Identification of urine biomarkers of endometriosis-Protein mass spectrometry. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2024[cited 2024 Sep 15];91(5):e13856. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/aji.13856#accessDenialLayout> doi: [10.1111/aji.13856](https://doi.org/10.1111/aji.13856)

256. Wang Z, Ouyang Y, Xue Z, Wang J, Gu W, Gu C. Global, regional, and national

burden and trends of endometriosis, 1990-2021: an analysis of the global burden of disease study 2021 and forecast to 2050. *BMC Womens Health* [Internet]. 2025[cited 2024 Sep 15];25(1):519. Available from:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12570807/pdf/12905_2025_Article_4043.pdf

doi: [10.1186/s12905-025-04043-0](https://doi.org/10.1186/s12905-025-04043-0)

257. Wang PH, Yang ST, Chang WH, Liu CH, Lee FK, Lee WL. Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(6):927-34. doi: [10.1016/j.tjog.2022.08.002](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.08.002)

258. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:71-95. doi: [10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654](https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654)

259. Wettstein M, Imesch P, Witzel I, Metzler JM. Evolution of endometriosis research: A comprehensive analysis of research designs and topics over the last 15 years *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders* [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 05];7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949838424000185> doi: [10.1016/j.jeud.2024.100076](https://doi.org/10.1016/j.jeud.2024.100076)

260. Willmes CG, Beymer M. Fruitful Futures for Reproductive Health. *Trends Mol Med.* 2021;27(8):713-4. doi: [10.1016/j.molmed.2021.06.009](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.06.009)

261. Xu S, Zhang Y, Ye P, Huang Q, Wang Y, Zhang Y, Yang C, Ding J. Global, regional, and national burden of endometriosis among women of childbearing age from 1990 to 2021: a cross-sectional analysis from the 2021 global burden of disease study. *Int J Surg.* 2025;111(9):5927-40. doi: [10.1097/js9.0000000000002647](https://doi.org/10.1097/js9.0000000000002647)

262. Yan W. Reproductive health. *Elife* [Internet]. 2025[cited 2025 Sep 24];14:e102432. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11778923/pdf/elife-102432.pdf> doi: [10.7554/eLife.102432](https://doi.org/10.7554/eLife.102432)

263. Yang Y, Du Y, Ma X, Yuan G, Li G, Zhang Q, et al. Transcription factor additions: exploring the potential Achilles' Heel of endometriosis. *Sci China Life Sci.* 2025;68(8):2277-89. doi: [10.1007/s11427-024-2832-8](https://doi.org/10.1007/s11427-024-2832-8)

264. Yuan X, Wong BWX, Randhawa NK, Win TPP, Chan YH, Ma L, et al. Factors associated with deep infiltrating endometriosis, adenomyosis and ovarian endometrioma.

Ann Acad Med Singap. 2023;52(2):71-9. doi: [10.47102/annals-acadmedsg.2022334](https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2022334)

265. Yu X, Shi L, Deng X, Zhang Y, Wang H. Global burden of endometriosis from 1990 to 2021 and projections to 2050: a comprehensive analysis based on the global burden of disease study 2021. *Front Glob Womens Health* [Internet]. 2025[cited 2025 Oct 24];6:1613468. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12583065/pdf/fgwh-06-1613468.pdf> doi: [10.3389/fgwh.2025.1613468](https://doi.org/10.3389/fgwh.2025.1613468)

266. Zajec V, Mikuš M, Vitale SG, D'alterio MN, Gregov M, Šarić MJ, et al. Current status and challenges of drug development for hormonal treatment of endometriosis: a systematic review of randomized control trials. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(9):713-20. doi: [10.1080/09513590.2022.2109145](https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2109145)

267. Zannoni L, Del Forno S, Raimondo D, Arena A, Giaquinto I, Paradisi R, et al. Adenomyosis and endometriosis in adolescents and young women with pelvic pain: prevalence and risk factors. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2024;76(1):57-63. doi: [10.23736/s2724-5276.20.05842-9](https://doi.org/10.23736/s2724-5276.20.05842-9)

268. Zhang P, Wang G. Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2025 Oct 10];24(8):6992. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10138736/pdf/ijms-24-06992.pdf> doi: [10.3390/ijms24086992](https://doi.org/10.3390/ijms24086992)

269. Zhou J, Chern BSM, Barton-Smith P, Phoon JWL, Tan TY, Viardot-Foucault V, et al. Peritoneal Fluid Cytokines Reveal New Insights of Endometriosis Subphenotypes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020[cited 2025 Nov 09];21(10):3515. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7278942/pdf/ijms-21-03515.pdf> doi: [10.3390/ijms21103515](https://doi.org/10.3390/ijms21103515)

270. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-56. doi: [10.1056/NEJMra1810764](https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764)

271. Zou G, Wang J, Xu X, Xu P, Zhu L, Yu Q, et al. Cell subtypes and immune dysfunction in peritoneal fluid of endometriosis revealed by single-cell RNA-sequencing. *Cell Biosci* [Internet]. 2021[cited 2025 Sep 22];11(1):98. Available from:

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8157653/pdf/13578_2021_Article_613.pdf doi:
[10.1186/s13578-021-00613-5](https://doi.org/10.1186/s13578-021-00613-5)

272. Zubrzycka A, Zubrzycki M, Perdas E, Zubrzycka M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *J Clin Med* [Internet]. 2020[cited 2024 Jul 20];9(5):1309. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7291215/pdf/jcm-09-01309.pdf> doi: [10.3390/jcm9051309](https://doi.org/10.3390/jcm9051309)

273. Zuniga C, Blanchard K, Harper CC, Wollum A, Key K, Henderson JT. Effectiveness and efficacy rates of progestin-only pills: A comprehensive literature review. *Contraception* [Internet]. 2023[cited 2025 Oct 15];119:109925. Available from: [https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(22\)00448-6/fulltext](https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(22)00448-6/fulltext) doi: [10.1016/j.contraception.2022.109925](https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.109925)

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

Список праць, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Каліновська ІВ, Скапчук ТВ. Сучасні погляди на роль прогестерону у патогенезі генітального ендометріозу. Art of Medicine. 2023;2:169-73. doi: [10.21802/artm.2023.3.27.169](https://doi.org/10.21802/artm.2023.3.27.169) (**Фахове видання категорії Б**) (*Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

2. Скапчук ТВ, Каліновська ІВ. Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу. Патологія. 2024;21(1):57-60. doi: [10.14739/2310-1237.2024.1.297162](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.297162) (**Українське видання, яке індексується БД Web of Science та БД Scopus, Q4**) (*Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

3. Скапчук ТВ, Каліновська ІВ. Зміна рівня гормональної активності ендометрія залежно від гормонального фону хворих на ендометріоз. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2025;24(1):21-4. doi: [10.24061/1727-0847.24.1.2025.03](https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.03) (**Фахове видання категорії Б**) (*Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

4. Скапчук ТВ. Клінічна значимість анкети для оцінки тазового болю у хворих ендометріозом. Art of Medicine. 2025;3:84-9. doi: [10.21802/artm.2025.3.35.84](https://doi.org/10.21802/artm.2025.3.35.84) (**Фахове видання категорії Б**) (*Дисертант виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку*).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Скапчук ТВ. Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з генітальним ендометріозом. В: Матеріали підсумкової 104-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет;

2023, с. 240. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

6. **Скапчук ТВ.** Генітальний ендометріоз: цінність клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці ендометріозу. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2024 Лис 06-07; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 32. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

7. **Скапчук ТВ.** Лапароскопічна резекція ендометріозу із застосуванням ультразвукового скальпеля. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених. 2025 Лис 05-06; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2025, с. 61. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку тези до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Salmanov AG, Artyomenko VV, Dyndar OA, Dymarska OZ, Strakhovetska YV, Leshchova OD, **et al.** Complications in gynecological surgeries in Ukraine: results a multicenter study. Pol Merkur Lekarski. 2024;52(5):505-11. doi: [10.36740/merkur202405115](https://doi.org/10.36740/merkur202405115) **(Іноземне видання, яке індексується БД Scopus, Q4)**
(Дисертант надав статистичні дані та долучався до підготовки публікації)

Додаток А1

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Безпечна хірургія та пологи: Інновації та контраверсії; 2022 лист. 24-25; Тернопіль (усна доповідь).

2. 104-та підсумкова науково-практична конференція з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 лют. 6, 8, 13; Чернівці (усна доповідь, публікація тез).

3. Дводенна фахова онлайн-школа «Збереження здоров'я жінки: мультидисциплінарний погляд»; 2023 трав. 5-6; Вінниця (усна доповідь).

4. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених»; 2024 лист. 6-7; Чернівці (усна доповідь, публікація тез).

5. Мультидисциплінарна фахова школа «Збереження здоров'я жінки»; 2025 трав. 2-3; Вінниця (усна доповідь).

6. Пленум громадської організації «Асоціація акушер-гінекологів України» та Науково-практична конференція з міжнародною участю. «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: Сьогодення та перспективи»; 2-3 жовтня 2025, Ужгород, Україна (усна доповідь).

Додаток Б1

Дані пацієнта:

ПІБ:

Дата народження

Номер телефону:

Анкета для оцінки тазового болю

Надана анкета була розроблена, щоб допомогти нам зрозуміти ваші проблеми та знайти найбільш обґрунтоване та відповідне лікування. Анкетування, також може допомогти Вам сформулювати думки щодо ваших симптомів і того, як вони можуть вплинути на якість вашого життя. Важливо, щоб ви відповіли на якомога більше запитань. Якщо вам незручно відповідати на будь-яке з наданих питань, залиште їх пустими, і ми зможемо обговорити їх під час вашої консультації.

Запевняємо вас, що надану вами інформацію зберігатиметься в конфіденційності відповідно до законодавства про захист даних, при публікації результатів дослідження зберігатиметься анонімність. У випадку появи нових відомостей які можуть вплинути на бажання продовжити участь в дослідженні, своєчасно ознайомити випробуваного або його законного представника. Знахідки та результати будь-якого хірургічного втручання, яке вам може бути зроблено, будуть записані та оцінені, як і ваші відповіді на подальші анкети.

Анонімна інформація, зібрана про всіх пацієнтів, буде використана для досліджень і вивчення лікування ендометріозу, і може бути опублікована в медичних журналах або представлена на медичних наукових зборах.

Якщо вам незрозуміле яесь із запитань, зокрема щодо попереднього лікування, будь ласка, залиште це поле порожнім і поставте запитання під час огляду в клініці.

Будь ласка, підпишіть нижче, щоб підтвердити, що надана вами інформація буде включена до наукової роботи: «Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з генітальним ендометріозом». Інформація про вас буде оновлюватись впродовж всього лікування.

ПІБ.....

Підпис

Дата.....

У деяких випадках легше надіслати вам повторні анкети електронною поштою. Не хвилюйтеся, ми надішлемо електронні листи лише тоді, коли вам потрібно буде заповнити повторну анкету, тому це буде максимум три анкети протягом одного року. Якщо ви даєте згоду на отримання анкет електронною поштою, заповніть інформацію нижче:

Email адреса

Підпис

Інформаційні деталі:

Який Ваш зріст? _____ см.

Яка Ваша вага _____ кг.

1. Загальні питання стосовно тазового болю.

Які з наведених нижче симптомів ви відчуваєте впродовж нормального менструального циклу?

Будь ласка, відзначте «так» або «ні», щоб відобразити, чи відчуваєте ви симптоми під час нормального менструального циклу, а потім, якщо ви відчували симптом, обведіть бал від 1 до 10, щоб вказати, наскільки легким або важким він є зазвичай.

Предменструальна біль (біль перед менструаціями):										ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	
Легка біль	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Нестерпна біль	10

Менструальна біль (болючі менструації):										ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	
Легка біль	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Нестерпна біль	10

Нерегулярний тазовий біль (біль протягом місяця):										ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	
Легка біль	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Нестерпна біль	10

Біль (дискомфорт) під час статевого життя:										ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	
Легка біль	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Нестерпна біль	10

Болючий стілець (під час менструацій):										ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	
Легка біль	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Нестерпна біль	10

Біль у попереку:										ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	
Легка біль	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Нестерпна біль	
										10	

Біль у сечовому міхурі або біль при сечовипусканні:										ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	
Легка біль	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Нестерпна біль	
										10	

Чи важко вам спорожнити сечовий міхур ?										ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	
Легка біль	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Нестерпна біль	
										10	

Мажучі темно-коричневі виділення до та після менструацій?										ТАК <input type="checkbox"/> НІ <input type="checkbox"/>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

2. Інформація стосовно роботи кишечника та сечового міхура.

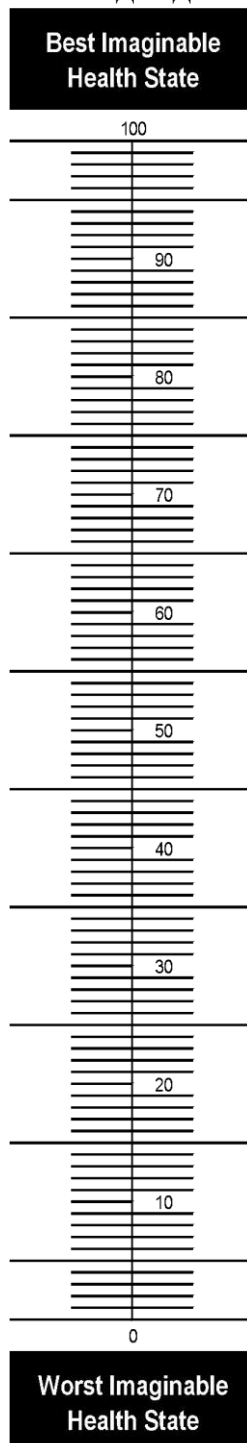
- Чи є у вас відчуття неповного спорожнення кишечника?
Ніколи Дуже рідко Дуже часто Постійно
- Чи виникають у Вас запори?
Ніколи Дуже рідко Дуже часто Постійно
- Чи спостерігали ви прожилки крові у калі приблизно в той же час, що й менструація?
Ніколи Дуже рідко Дуже часто Постійно
- Чи є у вас відчуття неповного спорожнення сечового міхура?
Ніколи Дуже рідко Дуже часто Постійно
- Чи спостерігали ви кров у сечі приблизно в той же час, що й менструація?
Ніколи Дуже рідко Дуже часто Постійно

7. Питання щодо Вашого здоров'я взагалі

Наступні запитання стосуються того, як ви почуваєтесь сьогодні. Вони є частиною стандартного набору запитань, що стосуються якості життя, і тому деякі з них можуть здатися вам не особливо актуальними. Проте спробуйте відповісти на ВСІ запитання.

Будь ласка, оцініть, наскільки добре чи погано ви почуваєтесь сьогодні. Найкращий стан здоров'я, який ви можете собі уявити, позначений 100, а найгірший стан здоров'я, який ви можете собі уявити, позначений 0.

(Будь ласка, поставте лінію на шкалі від 1 до 100 відповідно до ваших відчуттів)



8. Укажіть, будь ласка, які твердження найкраще описують стан вашого здоров'я СЬОГОДНІ:

1. Звичайна діяльність (наприклад: робота, навчання, робота по дому, сім'я чи відпочинок).

- У мене немає проблем із виконанням моїх звичайних справ
- У мене є деякі проблеми з виконанням моїх звичних справа
- Я не можу виконувати свою звичайну діяльність

2. Біль/дискомфорт:

- Я не відчуваю болю чи дискомфорту
- У помірний біль чи дискомфорт
- У мене сильний біль чи дискомфорт

3. Відчуття тривоги / Депресія:

- Я не відчуваю тривоги чи депресії
- У мене помірна тривога або депресія
- Я дуже тривожна або пригнічена

4. Самообслуговування:

- У мене немає проблем із самообслуговуванням
- У мене є проблеми з вмиванням або одяганням
- Я не можу самостійно вмитися чи одягнутися

**Дуже дякуємо за заповнення цієї анкети!
Ще раз запевняємо, що всі відповіді будуть зберігатися в суворій
таємниці!**

Додаток В1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 КНП «Глибоцька
 багатoproфільна лікарня»
 генеральний директор
 Дубінський Роман Вікторович
 19.02.2026



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оптимізований алгоритм діагностики, стратифікації та комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом.

2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська 1а, Чернівці, 58001, Україна. Скапчук Тарас Володимирович.

3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, тема: «Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом» Скапчук ТВ. Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу. Патологія. 21, 1 (Квітень 2024), 57–60. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.297162>. Зміна рівня гормональної активності ендометрія залежно від гормонального фону хворих на ендометріоз. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Том 24 № 1 (2025). <https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.03>.

4. **Місце впровадження:** КНП «Глибоцька багатoproфільна лікарня», селище Глибока, вул. Шевченка 14.

5. **Термін впровадження:** січень 2025 – січень 2026

6. **Ефективність впровадження:** Підвищення ефективності комплексного лікування жінок з ендометріозом.

7. **Заклучення, пропозицій:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Підпис _____
 (відповідальний за впровадження)

19 лютого 2026р.

Додаток В2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КЗОЗ «Медичний центр

лікування безпліддя»

генеральний директор

Юзько Тамара Анатоліївна

19.02.2026



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оптимізований алгоритм діагностики, стратифікації та комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом.

2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська 1а, Чернівці, 58001, Україна. Скапчук Тарас Володимирович.

3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, 14.01.01 – акушерство та гінекологія, тема: «Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом» Скапчук ТВ. Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу. Патологія. 21, 1 (Квітень 2024), 57–60. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.297162>. Зміна рівня гормональної активності ендометрія залежно від гормонального фону хворих на ендометріоз. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Том 24 № 1 (2025). <https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.03>.

4. **Місце впровадження:** Колективний заклад охорони здоров'я «Медичний центр лікування безпліддя», м. Чернівці, вул. Трепка 1а.

5. **Термін впровадження:** січень 2025 – січень 2026

6. **Ефективність впровадження:** Підвищення ефективності комплексного лікування жінок з ендометріозом.

7. **Заклучення, пропозицій:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Підпис

(відповідальний за впровадження)

19 лютого 2026р.

Додаток В3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 ОКНП «Чернівецька обласна
 клінічна лікарня»
 генеральний директор
 Домбровський Дмитро Борисович
 19.02.2026

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оптимізований алгоритм діагностики, стратифікації та комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом.

2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська 1а, Чернівці, 58001, Україна. Скапчук Тарас Володимирович.

3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, тема: «Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом» Скапчук ТВ. Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу. Патологія. 21, 1 (Квіт. 2024), 57–60. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.297162>. Зміна рівня гормональної активності ендометрія залежно від гормонального фону хворих на ендометріоз. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Том 24 № 1 (2025). <https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.03>.


4. **Місце впровадження:** ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», м. Чернівці, вул. Головна 137

5. **Термін впровадження:** січень 2025 – січень 2026

6. **Ефективність впровадження:** Підвищення ефективності комплексного лікування жінок з ендометріозом.

7. **Заключення, пропозицій:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Підпис  (Скапчук Т.В.)
 (відповідальний за впровадження)

19 лютого 2026р.

Додаток В4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

КНП «Чернівецький обласний
перинатальний центр»
медичний департамент
Ринжук Василь Дмитрович
19.02.2026



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оптимізований алгоритм діагностики, стратифікації та комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом.

2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська 1а, Чернівці, 58001, Україна. Скапчук Тарас Володимирович.

3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, тема: «Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом» Скапчук ТВ. Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу. Патологія. 21, 1 (Квіт 2024), 57–60. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.297162>. Зміна рівня гормональної активності ендометрія залежно від гормонального фону хворих на ендометріоз. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Том 24 № 1 (2025). <https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.03>.

4. **Місце впровадження:** КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр» ЧМР, м. Чернівці, вул. Буковинська 1А.

5. **Термін впровадження:** січень 2025 – січень 2026

6. **Ефективність впровадження:** Підвищення ефективності комплексного лікування жінок з ендометріозом.

7. **Заклучення, пропозицій:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Підпис

(відповідальний за впровадження)

19 лютого 2026р.

Додаток В5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 КНП «Центральна міська
 лікарня» ЧМР
 Медичний директор
 Кіриченко Валентина Якович



19 02 2026

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** Оптимізований алгоритм діагностики, стратифікації та комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом.

2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, вулиця Буковинська 1а, Чернівці, 58001, Україна. Скапчук Тарас Володимирович.

3. **Джерело інформації:** Матеріали дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, тема: «Оптимізація комплексного лікування жінок репродуктивного віку з ендометріозом» Скапчук ТВ. Роль клініко-анамнестичних даних при первинній діагностиці генітального ендометріозу. Патологія. 21, 1 (Квіт 2024), 57–60. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2024.1.297162>. Зміна рівня гормональної активності ендометрія залежно від гормонального фону хворих на ендометріоз. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Том 24 № 1 (2025). <https://doi.org/10.24061/1727-0847.24.1.2025.03>.

4. **Місце впровадження:** КНП «Центральна міська лікарня» ЧМР, м. Чернівці, вул. Героїв Майдану 226.


5. **Термін впровадження:** січень 2025 – січень 2026

6. **Ефективність впровадження:** Підвищення ефективності комплексного лікування жінок з ендометріозом.

7. **Заключення, пропозиції:** істотних зауважень немає; рекомендовано впровадити даний метод у клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Підпис


 (відповідальний за впровадження)