

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АДЕНОМІОЗА У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ В ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

ЗАПОРОЖЧЕНКО М.Б., БУЛГАР А.В.

Кафедра акушерства і гінекології
Одеського національного медичного університету

Мета. Вивчити частоту розповсюдження і форми аденоміозу у жінок репродуктивного віку після перенесеного захворювання COVID-19, вивчити патоморфологічні зміни в тканинах матки жінок репродуктивного віку хворих на аденоміоз, після перенесеного захворювання COVID-19.

Матеріали та методи. Вивчити частоту розповсюдження і форми аденоміозу у жінок репродуктивного віку, після перенесеного захворювання COVID-19, вивчити патоморфологічні зміни в тканинах матки жінок репродуктивного віку хворих на аденоміоз, після перенесеного захворювання COVID-19. Обстежено 114 пацієнток репродуктивного віку, прооперованих в об'ємі гістеректомії у зв'язку з різною патологією. З них 40 пацієнток (35%) в 2019 році до пандемії COVID-19, та під час пандемії в 2021 році - 36 хворих (31,6%), в 2022 році - 38 (33,4%) пацієнток.

Результати та обговорення. За результатами дослідження виявлено, що зросла загальна кількість гістологічно підтвердженого аденоміозу у пацієнток репродуктивного віку з 55% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 66,6% та 71% у 2021 та 2022 роках відповідно; значно зросла кількість аденоміозу диффузної форми з 12,5% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 41,6% та 47,4% у 2021 та 2022 роках відповідно; зріс відсоток дифузних форм аденоміозу по відношенню до інших форм аденоміозу з 22,7% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 62,5% та 66,6% у 2021 та 2022 роках відповідно. Враховуючи ріст частоти розповсюдження аденоміозу в постковідному періоді в порівнянні з періодом до пандемії COVID-19 були вивчені патоморфологічні зміни в базальному шарі ендометрія і внутрішньому шарі міометрію, що корелювали з клінічними особливостями перебігу захворювання у пацієнток, які прийняли участь в дослідженні. До дослідження брались випадки з гістологічно підтвердженим аденоміозом. Патоморфологічно виявлені зміни в ендометрії і внутрішньому шарі міометрію при аденоміозі після перенесеного захворювання COVID-19, а саме: лінія розділу ендометрію і міометрію нечітка, судини в вигляді скупчень, товстостінні, просвіт звужений, осередки набряку між волокнами, набряк між волокнами та навколо судин, потовщення стінки судин і звуження просвіту, виразна реваскуляризація, наявність міксоматозного набряку, осередки гемосидерозу в інтерстиціальній тканині, тромбози судин різного калібру з кривовиливами, порушення мікроциркуляції.

Висновок. Отримані результати свідчать, що після перенесеного захворювання COVID-19 зросла загальна кількість гістологічно виявленого аденоміозу у жінок репродуктивного віку, зросла кількість аденоміозу диффузної форми. В тканині матки на межі ендометрію та міометрію відбулися характерні зміни, що мають морфологічне підтвердження.

Ключові слова: Аденоміоз, коронавірусна інфекція, патоморфологія. **Key words:** COVID-19, pregnancy, newborn, perinatal complications, perinatal care

Аденоміоз (N80.0) (Аз) є однією із нозологічних форм гінекологічної патології. Вчені розглядають аденоміоз комплексно, як «ендометріюїдну хворобу», яка має тяжкі наслідки для організму жінки, як в медичному так і соціальному аспектах. Ряд вчених, під керівництвом С. Bird (1972 р.) вперше дали визначення захворюванню аденоміоз, як (дослівна цитата – «доброякісна інвазія ендометрія в міометрій,

що приводить до дифузного збільшення розмірів матки з ектопічними, не неоплазованими ендометріальними залозами і стромою, навколо якої розміщений гіпертрофований і гіперплазований міометрій» [1]. До основних теорій виникнення аденоміозу відносять: імплантаційну, дизонтогенетичну, генетичну, гормональну, імунологічну, метапластичну, дисемінаційну, екологічну. Всі ці теорії об'єднує неангіогенез, хронічне запа-

лення органів репродуктивної системи, наявність імунної дисфункції, порушення метаболізму прогестерону, естрогенів, простагландинів тощо [2].

В патогенезі аденоміозу велике значення приділяється поразкам підендометріальної мембрани, яку називають «сполучною ділянкою» [2,8]. Останню можливо виявити за допомогою МРТ та 3-х мірним УЗ-скануванням. У 89 % випадків виявляють зміни в сполучнотканинній ділянці. Найбільш поширеною теорією виникнення аденоміозу є теорія про інвагінацію базального шару ендометрія у міометрій [8]. За рекомендаціями Gordts S. et al. (2018), критеріями аденоміозу при гістоморфологічному дослідженні є наявність стромы і ендометріальних залоз на глибині понад 2,5 мм від базального шару ендометрія, гіперплазія та гіпертрофія м'язових волокон у ділянках ендометріодної ектопії, відсутність секреторних змін в ектопічних залозах та наявність проліферативних [10, 11].

Особливу увагу приділяють вчені процесам ангиогенезу. Доведено, що підвищена ангиогенна активність є фактором прогресування аденоміозу. При цьому, у тканинах аденоматозної матки виявлено підвищену щільність мікросудин [2,7]. При активній формі Аз у понад 80 % хворих діагностовано виразну васкуляризацію патологічного міометрія. При неактивній формі Аз, у 80 % хворих виявлено мінімальну, або помірну васкуляризацію [3, 9]. Основним тригерним фактором цих процесів визначають гіпоксію. Неоваскуляризація відбувається шляхом ангиогенеза (утворення нових мікросудин із уже існуючих шляхом проростання судин і інвагінації) і васкулогенеза (мобілізація клітин «попередниць» і включення їх в судинну ендотеліальну вистилку, ендотеліальні клітини). Процес ангиогенезу залежний від стану імунної системи і запального процесу. Наявність гіпоксії тканин міометрія є складовими патогенетичного кола [4, 5].

Вивчено розташування у стінці матки нервових волокон і макрофагів шляхом імуногістохімічного методу з використанням моноклональних антитіл до білків нейрофіламентів і CD68. Було виявлено максимальну кількість нервових волокон навколо великих артерій судинного шару міометрія і в периваскулярних ділянках моделювання міометрія. При цьому виявлено лейкоцитарну інфільтрацію. За результатами визначення CD68, виявлено велику кількість макрофагів в ділянці росту ектопічних залоз ендометрія [6]. За результатами досліджень, розвиток болювого синдрому при аденоміозі пов'язано зі збільшен-

ням нервових волокон і макрофагів в периваскулярному регіоні і ділянках remodelювання міометрія. Отже, виникнення болювого синдрому при аденоміозі залежить від інвазії ектопічного ендометрія безпосередньо в стінку матки, активністю макрофагів. Не виключено, що високий рівень вмісту макрофагів у периваскулярних ділянках може підтверджувати участь макрофагів у стимуляції процесів ангиогенезу і росту нервових волокон [6, 7].

В період пандемії коронавірусної інфекції привертає увагу посилення клінічних ознак аденоміозу в постковідний період. За даними науковців, патологічна симптоматика після гострого періоду захворювання виникає внаслідок розвитку хронічного тромбоваскуліта [13]. Основними клінічними симптомами васкулітів є запалення стінок кровоносних судин. Захворювання перебігає гостро або з періодичними загостреннями [14]. Клінічно поєднана патологія характеризується виразними болями внизу живота, гіперполіменореєю, менорагією (рясні і тривалі місячні), метрорагією (виділення крові коричневого кольору до та після місячних), прогресуючою анемією. При дифузній формі аденоміозу порівняно з вузловою формою вірогідно частіше спостерігаються рясні менстугації, анемія, тривалі місячні і тривалий менструальний цикл. При вузловій формі порівняно з дифузною достовірно частіше відмічено болювий синдром, первинне безпліддя. Згідно даних FIGO PALM-COEN, маткові кровотечі у хворих на аденоміоз є одними із самих складних.

У хворих на ковід внаслідок тропності вірусу SARS-COV-2 до ендотелія виникає ендотеліальна дисфункція, запальні процеси і фіброзне remodelювання судин. У розвитку ендотеліальної дисфункції при COVID-19 важливу роль відіграють рецептори АПФ-2, які найбільш скупчені в ендотеліальних клітинах судин, клітинах альвеолярного епітелію легеневої тканини, в серці, кишківнику, нирках, а також в органах репродуктивної системи: в матці, здебільшого обмежена епітеліальними та стромальними клітинами ендометрія, в яєчниках, який міститься переважно в гранульозних клітинах [19, 20].

Внаслідок прямої дії впливу вірусу відбувається пошкодження ендотелію судин периферичних судин, що являється індикатором гіперкоагуляції і призводить до тромбозу судин [16, 17]. У пацієнтів з супутньою екстрагенітальною патологією [18, 19] підсилюються процеси тромбоутворення на тлі ендотеліальної дисфункції, в

тому числі запальних та фіброзоутворюючих процесів, що в свою чергу, посилює симптоми клінічного перебігу аденоміозу.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити частоту розповсюдження і форми аденоміозу у жінок репродуктивного віку, після перенесеного захворювання COVID-19, вивчити патоморфологічні зміни в тканинах матки жінок репродуктивного віку хворих на аденоміоз, після перенесеного захворювання COVID-19.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 114 пацієнток репродуктивного віку, прооперованих в об'ємі гістеректомії у зв'язку з різною патологією. З них 40 пацієнток (35%) в 2019 році до пандемії COVID-19, та під час пандемії в 2021 році -36 хворих (31,6%), в 2022 році – 38 (33,4%) пацієнток. Було вивчено частоту розповсюдження та патоморфологічні особливості аденоміозу в період до пандемії та протягом 2-х років після початку пандемії COVID-19. В дослідження були включені хворі віком від 30 до 50 років з основним клінічним діагнозом - міома матки, що включала одновузлові та багатовузлові міоми, в тому числі міоми гігантських розмірів. При аналізі гістологічних заключень у оперованих жінок звернули увагу на частоту аденоміозу різних форм та ступенів, який зустрічався, як супутня патологія.

Варто охарактеризувати форми і ступені аденоміоза.

Форми аденоміоза:

1. Дифузний - структури ендометрія (як строма так і залози) розсіюються в міометрії матки без формування осередків чи вузлів;

2. Осередковий – клітини ендометрія проро-

стають у шари матки у вигляді невеликих груп.

3. Вузловий – клітини ендометрія групуються у вигляді вузлів; у вузлах виявляються порожнини, оточені сполучнотканинною капсулою;

4. Змішаний дифузно-вузловий – поєднання вузлової та дифузної форм аденоміоза.

Інша класифікація враховує глибину проникнення клітин, залоз і стромы ендометрія в інші шари матки. Відповідно до цієї класифікації виявляють:

1 ступінь – вражений лише субепітеліальний шар;

2 ступінь – спостерігається враження до 50% глибини міометрія (м'язового шару матки);

3 ступінь – клітини ендометрія вражають більше 50% глибини міометрія;

4 ступінь – ендометрій проростає всю товщину міометрія, можливе його поширення на сусідні органи та тканини.

Інформація про перенесений на протязі 2021-2022 років COVID-19 збиралась у хворих при зборі анамнезу. Значна частина з них під час пандемії не були госпіталізовані, а лікувались амбулаторно. Дані спираються на експрес тести, ПЛР тести на COVID-19, та дослідження імуноглобулінів М та G, що проводили пацієнтки і на що спиралися під час дослідження. Всі пацієнтки, що були прооперовані у 2021-2022 роках перехворіли на COVID-19 різного ступеня важкості. Під час дослідження звернули увагу на значне підвищення частоти гістологічно виявленого аденоміозу у прооперованих жінок в об'ємі гістеректомії з приводу симптомної міоми матки на відміну з пацієнтками у 2019 році до пандемії COVID-19 (табл.1).

Таблиця 1. Частота гістологічно виявленого аденоміозу у прооперованих пацієнток до та під час пандемії COVID-19.

Рік	Всього випадків	Випадки з наявним аденоміозом		Випадки з дифузним аденоміозом		Відсоток дифузної форми аденоміоза до всіх випадків аденоміоза
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	
2019	40	22	55	5	12,5	22,7
2021	36	24	66,6	15	41,6	62,5
2022	38	27	71	18	47,4	66,6

За результатами дослідження виявлено, що зросла загальна кількість гістологічно підтвер-

женого аденоміозу у пацієнток репродуктивного віку з 55% у 2019 році (до пандемії COVID-19)

до 66,6 % та 71% у 2021 та 2022 роках відповідно; значно зросла кількість аденоміозу дифузної форми з 12,5% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 41,6% та 47,4% у 2021 та 2022 роках відповідно; зріс відсоток дифузних форм аденоміозу по відношенню до інших форм аденоміозу з 22,7 % у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 62,5 % та 66,6 % у 2021 та 2022 роках відповідно.

Враховуючи ріст частоти розповсюдження аденоміозу в постковідному періоді в порівнянні з періодом до пандемії COVID-19 були вивчені патоморфологічні зміни в базальному шарі ендометрія і внутрішньому шарі міометрію, що корелювали з клінічними особливостями перебігу захворювання у пацієток, які прийняли участь в дослідженні. До дослідження брались випадки з гістологічно підтвердженим аденоміозом – 22 пацієтки, що не хворіли на COVID-19 (контрольна група) та 51 після перенесеного захворювання (основна група).

Для дослідження брались препарати - скельця зрізів порожнини матки, розміром 1,5x1 см, що включали ендометрій, внутрішній м'язовий шар та частину середнього м'язового шару. На зрізі переглядалися 5 -6 полів зору при збільшенні в 100 разів. Фото зроблені як при збільшенні в 100 разів, так і в 40 разів, що дало можливість панорамного огляду, для підкреслення деталей – в збільшенні в 400 разів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення патоморфологічних змін в базальному шарі ендометрія та внутрішньому шарі міометрія у жінок, хворих на аденоміоз, після перенесеного захворювання COVID-19

показали гістологічні зміни в тканинах матки на відміну від пацієток, що не хворіли на COVID-19 (табл.2)

У всіх випадках відмічалась нечітка межа між ендометрієм і міометрієм що, власне, характерно для всіх випадків аденоміозу. Інвазія ендометрія була як у вигляді окремих залоз, так і комплексу залоз зі строною ендометрія. Роздільна пластинка між базальним шаром ендометрія і міометрієм була розволокненою, переривчастою, або зовсім відсутньою.

Судини внутрішнього м'язового шару були у вигляді скупчень по 4-6 в кожному скупченні, по 1-1,5 скупчення на одне поле зору. Стінки судин потовщені за рахунок підендотеліального шару та за рахунок середнього шару внаслідок гіпертрофії і гіперплазії гладких м'язових волокон та набряку сполучної тканини між волокнами. У випадках зафіксований склероз стінки з атрофією м'язових волокон. Ступінь потовщення різна - від помірної до значної, як наслідок помірне або значне звуження просвіту судин до облітерації.

Поряд з судинами зі зміненими стінками виявлялись поля новоутворених судин, як капілярів з тонкою ендотеліальною стінкою, так і більш зрілих судин зі сформуванням середнього шару. Новоутворенні судини виявлялись, як правило, поряд з судинами дрібного і середнього калібру з різко потовщеними стінками і звуженим просвітом. Такі новоутворення виявлялись по 1,5- 2 комплекси в полі зору. Як відомо, новоутворення капілярів, а потім і більш зрілих судин активується для утворення колатерального кровообігу в умовах порушення магістрального кровотоку, як функціональна пристосованість при гіпоксії (рис.1).

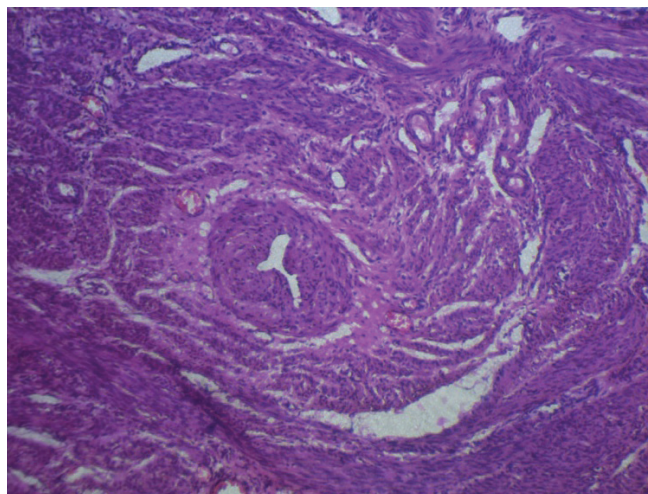


Рисунок 1. Хвора В., 35 років. Склероз, набряк, неоваскуляризація при аденоміозі в тканині міометрія після перенесеного COVID-19. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення x100

Наявність набряку є непрямою ознакою порушення кровообігу. Обмін рідиною зв'язаний з рівнем гідростатичного тиску в капілярах і величиною тканинного спротиву, колоїдно - осмотичним тиском плазми крові і міжтканинної рідини, проникністю судинної стінки. Всі ці фактори включались при захворюванні на COVID-19 і до якоїсь міри збереглися, як наслідки захворювання. При високій проникливості уражених капілярів в інтерстиціальну рідину виходять не тільки вода і солі, а і деяка частина низькомолеку-

лярних білків та полімерних вуглевод-білкових комплексів. Наявність останніх і надає набряку слизоподібний характер. Зони муцинозного набряку виявлялись в інтерстиціальному просторі між м'язовими волокнами, навколо стінок судин різного калібру. В подальшому може проходити організація міксоматозного набряку з трансформацією в фіброз і гіаліноподібні маси, що також було виявлено (рис.2).

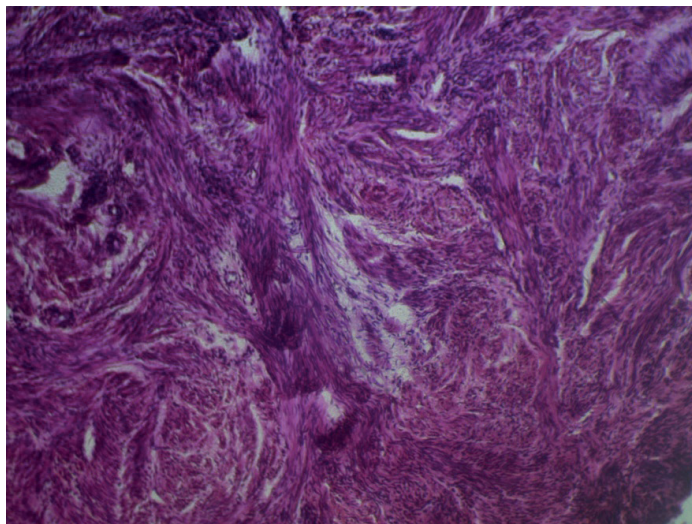


Рисунок 2. Хвора Т., 34 роки. Зона міксоматозного набряку в тканині матки після перенесеного COVID-19. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення x100

Ще одною характерною ознакою, виявленою у пацієток, що перехворіли на COVID-19 являється наявність зон з гемосидерозом. При крововиливах в периваскулярні простори та інтерстиціальну тканину, еритроцити, що виявились поза зоною кров'яного русла зазнають ряд змін. Після виходу гемоглобіну із структури еритроцита, так званий позаеритроцитарний

гемоглобін зв'язується з гаптоглобіном плазми; створюються умови для більш легкої руйнації гемоглобіну в кліткових елементах системи фагоцитів. Гемосидерин утворюється при розпаді гемоглобіну з депротеїнізацією білка ферритина, що відповідає за зберігання заліза в організмі. Власне це оксид заліза - пігмент темно-жовтого кольору (рис. 3).

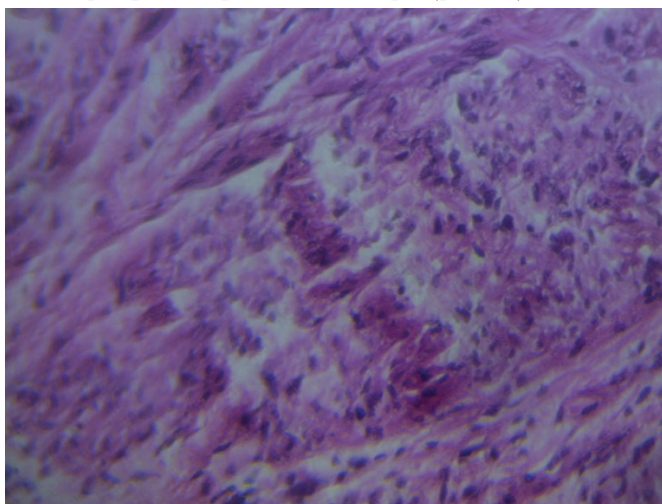


Рисунок 3. Хвора І., 37 років. Зона гемосидерозу в тканині матки після перенесеного COVID-19. Забарвлення гематоксилін-еозин. Збільшення x100

Ознак запалення не було виявлено ні в од- довгий час з моменту перенесеного захворюван- ному з випадків, що може вказувати на доволі ня.

Таблиця 2. Порівняння гістологічних змін у пацієнок з аденоміозом до та після пандемії COVID-19, n=73

Зміни в міометрії	Характеристика змін	Основна група, n=51		Контрольна група, n=22	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%
Лінія розділу ендометрію і міометрію	Нечітка	51	100	22	100
Стан роздільної пластинки внутрішнього м'язового шару	Розфрагментована	40	78	18	81,8
	Відсутня	11	22	4	18,2
Стан судин середнього і дрібного калібру внутрішнього м'язового шару	Судини в вигляді скупчень, товстостінні, просвіт звужений	51	100	-	-
Наявність і кількість новоутворених судин	У вигляді скупчень, по 1-2 в п\з	51	100	6	27
Зони набряку між волокнами внутрішнього м'язового шару	Осередки набряку	17	33,3	6	27
Наявність міксематозного набряку	Наявний між волокнами та навколо судин	34	66,6	-	-
Наявність зон гемосидерозу	Розрізнені в вигляді осередків між волокнами та навколо судин	29	56,8	-	-
Наявність зон хронічного запалення	Відсутні	-	-	-	-

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи, $p < 0,05$

Характерні зміни спостерігались від 56 до 100% випадків у пацієнок з аденоміозом, що перехворіли на COVID-19. Стан роздільної пластинки внутрішнього м'язового шару в обох групах суттєво не відрізнявся. Судини середнього і дрібного калібру внутрішнього м'язового шару у вигляді скупчень, товстостінні, зі звуженим просвітом виявлялись у 100% в основній групі пацієнок, що перехворіли на COVID-19, та не виявлялись у групі контролю. Звертає увагу достовірна різниця в наявності та кількості новоутворених судин у вигляді скупчень у 100% в основній групі та 27% - в групі контролю. Наявність осередків набряку між волокнами внутрішнього м'язового шару суттєво не відрізнявся в

обох групах та достовірна різниця наявності міксематозного набряку між волокнами та навколо судин – у 66,6% випадків виявлявся в основній групі, та був відсутній в групі контролю. Наявність зон гемосидерозу у 56,8% випадків в основній групі та не виявлялись в групі контролю. Ознак запалення не було виявлено ні в одному з випадків, що може вказувати на доволі довгий час з моменту перенесеного захворювання.

ВИСНОВКИ

Серед пацієнок репродуктивного віку, прооперованих в об'ємі гістеректомії у зв'язку з різною патологією під час пандемії COVID-19 зросла загальна кількість гістологічно виявле-

ного аденоміозу з 55% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 66,6 % та 71% у 2021 та 2022 роках відповідно;

Значно зросла кількість аденоміозу дифузної форми з 12,5% у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 41,6% та 47,4% у 2021 та 2022 роках відповідно;

Зріс відсоток дифузних форм аденоміозу по відношенню до інших форм аденоміозу з 22,7 % у 2019 році (до пандемії COVID-19) до 62,5 % та 66,6 % у 2021 та 2022 роках відповідно.

Виявлені морфологічні зміни в ендометрії і внутрішньому шарі міометрію, а саме зміна стану судин в бік потовщення їх стінки і звуження просвіту у 100% випадків, виражена реваскуляризація у 100%, наявність міксематозного набряку у 66,6%, осередків гемосидерозу в інтерстиціальній тканині у 56,8%. Морфологічні зміни слід розцінювати як залишкові зміни після порушення судинної системи і кровообігу в цій зоні в результаті перенесеної коронавірусної інфекції.

Пряма дія вірусу на епітелій базального шару ендометрію, порушення кровообігу у внутрішньому шарі міометрія, гіпоксія і зв'язані з нею біохімічні зміни створили умови для порушення межі між ендометрієм і міометрієм і сприяли полегшенню інвазії залоз базального шару ендометрія в міометрій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bird, C. C. Adenomyosis and other Benign Diffuse Enlargement of the Uterus / C. C. Bird, T. W. Mc Elin. – Philadelphia: Sciarra Gynecology and Obstetrics, 1983. – Vol. 112, Ch. 3-7. – P. 1-13.
2. Soliman A.M., Yang H., Du, E.X., et al. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *HumReprod* 31.4 (2016): 712-22.
3. Ma H., Hong M., Duan J., et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55200
4. Santonastaso M., Pucciarelli A., Costantini S., et al. Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients. *Mol BioSyst* 2017; 13: 1213-22
5. Славчева О. С. Роль макрофагов в розвитку болювого синдрому при аденоміозі / О. С. Славчева, С. А. Бондаренко, О. Н. Сулаєва // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2016. - № 2. - С. 192-195. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2016_2_45.
6. Orazov M.R., Bikmaeva Y.R., Novgin D.S. et al. Modern concept of pathogenesis of chronic pelvic pain induced by adenomyosis. *Bulletin RUDN*. Series: Medicine 2016; 2: 127-32
7. Vannuccini S., Tosti C., Carmon F., et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *ReprodBiomedOnline* 2017; 35: 592-601.
8. Harmse M.J., Wong C.F.C., Mijatovic V., et al. Huirne Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2019; 25 (5): 646-70
9. Puente J. M., Fabris A., Patel J., Carrillo V., Reguena A., Garcia-Velasco J. A. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14 (1):60. DOI 10.1186/s12958-016-0185-6.
10. Потапов, В.О. Аденоміоз: проблемні питання лікування. *Акушерство, Гінекологія, Репродуктологія.* – 2021. – № 2 (43).
11. Andres M. P. et al. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Min. Invasive Gynecol.* 2017; 25(2):257 – 264.
12. Henry B.M., Vicse J., Benoit S., et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 507: 167-173. [Doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027)
13. Gustafson D., Raju S., Wu R. et al. Overcoming barriers: The endothelium as a linchpin of coronavirus disease 2019 pathogenesis, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2020; 40(8): 1818-1829. [Doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314558](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314558)
14. Bobritskaya V.V., Chernyak O.L. Elimination of endothelial dysfunction in the pathogenic mechanism of infertility. *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 2018; 4(2): 31-8
15. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS -Cov-2 infection. *Critical Care.* 2020; 24 (353): 1-8. doi.org/10.1186/s13054-020-030062-7
16. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020; 395(10234): 1417-1418. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
17. Cuevas M., et al. Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and disease Progression. *ReprodSci* 2018; 25 (3): 347-57.
18. Lee WY, Mok A, Chung JPW. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. *Hong Kong Med J.* 2021;

27:118–126

19. Pourmasumi S, Kounis NG, Naderi M, et al. Effects of COVID-19 Infection and Vaccination on the Female Reproductive System: A Narrative Review. *Balkan Med J.* 2023; 40(3):153-164. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-3-4.
 20. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, et al. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Hum Reprod Update.* 2023; 29(2):177-196. doi: 10.1093/humupd/dmac037.
- REFERENCES**
1. Bird, C. C. Adenomyosis and other Benign Diffuse Enlargement of the Uterus/ C. C. Bird, T. W. Mc Elin. – Philadelphia: Sciarra Gynecology and Obstetrics, 1983. – Vol. 112, Ch. 3-7. – P. 1-13.
 2. Soliman A.M., Yang H., Du, E.X., et al. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod* 31.4 (2016): 712-22.
 3. Ma H., Hong M., Duan J., et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55200
 4. Santonastaso M., Pucciarelli A., Costantini S., et al. Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients. *Mol BioSyst* 2017; 13: 1213-22
 5. Slavcheva O. S., Bondarenko S. A., Sulaieva O. N. Role of Macrophages in Pain Syndrome Development at Adenomyosis. *Ukrains'kij žurnal medicini, biologiji ta sportu.* 2016; 2(2): 192-195. http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujmbs_2016_2_45
 6. Orazov M.R., Bikmaeva Y.R., Novgin D.S. et al. Modern concept of pathogenesis of chronic pelvic pain induced by adenomyosis. *Bulletin RUDN. Series: Medicine* 2016; 2: 127-32
 7. Vannuccini S., Tosti C., Carmon F., et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017; 35: 592-601.
 8. Harmse M.J., Wong C.F.C., Mijatovic V., et al. The Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2019; 25 (5): 646-70
 9. Puente J. M., Fabris A., Patel J., Carrillo V., Reguena A., Garcia-Velasco J. A. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14 (1):60. DOI 10.1186/s12958-016-0185-6.
 10. Potapov V.O. Adenomyosis: problematic issues of treatment. *Obstetrics Gynecology Reproduction.* 2021; 2 (43). Available from: [health-ua.com/article/65800-adenomyosis-problemn-pitannylikuvannya].
 11. Andres M. P. et al. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Min. Invasive Gynecol.* 2017; 25(2):257 – 264.
 12. Henry B.M., Vicse J., Benoit S., et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta,* 2020; 507: 167-173. [Doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027)
 13. Gustafson D., Raju S., Wu R. et al. Overcoming barriers: The endothelium as a linchpin of coronavirus disease 2019 pathogenesis, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2020; 40(8): 1818-1829. [Doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314558](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314558)
 14. Bobritskaya V.V., Chernyak O.L. Elimination of endothelial dysfunction in the pathogenic mechanism of infertility. *Obstetrics. Gynecology. Genetics* 2018; 4(2): 31-8
 15. Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS -Cov-2 infection. *Critical Care.* 2020; 24 (353): 1-8. doi.org/10.1186/s13054-020-030062-7
 16. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* 2020; 395(10234): 1417-1418. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
 17. Cuevas M., et al. Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and disease Progression. *Reprod Sci* 2018; 25 (3): 347-57.
 18. Lee WY, Mok A, Chung JPW. Potential effects of COVID-19 on reproductive systems and fertility; assisted reproductive technology guidelines and considerations: a review. *Hong Kong Med J.* 2021; 27:118–126
 19. Pourmasumi S, Kounis NG, Naderi M, et al. Effects of COVID-19 Infection and Vaccination on the Female Reproductive System: A Narrative Review. *Balkan Med J.* 2023; 40(3):153-164. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-3-4.
 20. Ata B, Vermeulen N, Mocanu E, et al. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction. *Hum Reprod Update.* 2023; 29(2):177-196. doi: 10.1093/humupd/dmac037.

SUMMARY

PATHOGENETIC FEATURES OF ADENOMYOSIS DEVELOPMENT IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN THE POST-COVID PERIOD

ZAPOROZHCHENKO M.B., BULHAR A.V.

Department of Obstetrics and Gynecology of
Odessa National Medical University

Purpose. To study the prevalence and forms of adenomyosis for women of reproductive age after COVID-19, to study pathomorphological changes in the uterine tissues of women of reproductive age with adenomyosis after COVID-19. **Materials and methods.** We examined 114 patients of reproductive age who underwent hysterectomy for various pathologies. Of these, 40 patients (35%) in 2019 before the COVID-19 pandemic, and during the pandemic in 2021 - 36 patients (31.6%), in 2022 - 38 (33.4%) patients.

Results. The study found that the total number of histologically confirmed adenomyosis in patients of reproductive age increased from 55% in 2019 (before the COVID-19 pandemic) to 66.6% and 71% in 2021 and 2022, respectively; the number of diffuse adenomyosis increased significantly from 12.5% in 2019 (before the COVID-19 pandemic) to 41.6% and 47.4% in 2021 and 2022, respectively; the percentage of diffuse adenomyosis in relation to other forms of adenomyosis increased from 22.7% in 2019 (before the COVID-19 pandemic) to 62.5% and 66.6% in

2021 and 2022, respectively. Given the increase in the prevalence of adenomyosis in the post-COVID period compared to the period before the COVID-19 pandemic, we studied pathomorphological changes in the basal layer of the endometrium and the inner layer of the myometrium that correlated with the clinical features of the disease in the patients who participated in the study. The study included cases with histologically confirmed adenomyosis. Pathologically detected changes in the endometrium and inner layer of the myometrium in adenomyosis after COVID-19, namely the line of separation between the endometrium and myometrium is unclear, vessels in the form of clusters, thick-walled, narrowed lumen, edema between fibers, edema between fibers and around vessels, thickening of the vessel wall and narrowing of the lumen, pronounced revascularization, the presence of myxomatous edema, foci of hemosiderosis in the interstitial tissue, thrombosis of vessels of different caliber with hemorrhages, and microcirculatory disorders.

Conclusion. The results obtained indicate that after COVID-19 disease, the total number of histologically detected adenomyosis in women of reproductive age increased, and the number of diffuse adenomyosis increased. Characteristic changes occurred in the uterine tissue at the border of the endometrium and myometrium, which are morphologically confirmed.

Key words. adenomyosis, coronavirus infection, pathomorphology.