

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МЕДЖИДОВА АЙШАТ МЕДЖИДОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ У ЖЕНЩИН
С БЕСПЛОДИЕМ В СОЧЕТАНИИ С ВНУТРЕННИМ
ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

3.1.14 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Эседова Асият Эседовна,
доктор медицинских наук, профессор

Махачкала – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1 Эндометриоз и бесплодие	8
1.1.1 Эпидемиология.....	8
1.1.2 Определение, этиология, патогенез.....	9
1.1.3 Классификация эндометриоза тела матки	16
1.1.4 Диагностика эндометриоза тела матки	17
1.1.5 Лечение бесплодия, ассоциированного с эндометриозом тела матки	23
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	31
2.1 Материал исследования. Клиническая характеристика больных	31
2.2 Методы исследования.....	43
2.3 Методы статистического анализа.....	46
Глава 3. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ.....	48
3.1. Результаты гормонального обследования пациенток	48
3.2 Результаты инструментальных методов обследования пациенток.....	49
3.3 Результаты, полученные после лечения пациенток и в ходе динамического наблюдения	53
Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ И ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОК.....	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бесплодие в браке в современном мире остается одной из самых важных и сложных медико-социальных проблем. По результатам эпидемиологических исследований, встречаемость данной проблемы колеблется от 8 до 29%. По мнению специалистов, в Европе бесплодие наблюдается у 10% супружеских пар, в США – 8–15%, в Канаде – около 17%. В России частота бесплодных браков колеблется 8–17,5% и, к сожалению, данная закономерность не имеет тенденции к снижению [44, 59].

Можно говорить о том, что одной из основных причин развития бесплодия в браке является наружный генитальный эндометриоз. По мнению исследователей, наружный генитальный эндометриоз наблюдается в 5–10% женщин репродуктивного возраста. Частота обнаружения эндометриоза при лапароскопии, в том числе проводимой с целью уточнения причины бесплодия, составляет 20–55% [4, 5, 15, 124]. Среди пациенток с эндометриозом бесплодие выявляется в 35–50% [76, 116]. Среди пациенток, которые обращаются в центры вспомогательных репродуктивных технологий для проведения ЭКО, у более 30% имеется наружный генитальный эндометриоз [3, 6, 21, 54, 202].

Известно, что при наружном генитальном эндометриозе первичное и вторичное бесплодие встречаются с одинаковой частотой, а при аденомиозе вторичное бесплодие отмечается в четыре раза чаще по сравнению с первичным [12, 93].

Аденомиоз – распространенное заболевание репродуктивного периода, которое встречается от 5% до 70% [1, 2, 3, 4]. Аденомиоз является причиной бесплодия у более 20% страдающих аденомиозом пациенток [4, 5], среди бесплодных пациенток частота встречаемости аденомиоза составляет 15–45% [7]. Однако истинная частота встречаемости данного патологического состояния среди пациенток с бесплодием не известна, так как течение его может быть бессимптомным, и он может быть обнаружен случайно [7]. Причиной бесплодия может быть спаечный процесс в области маточных труб, воспалительный процесс в миометрии, нарушение его архитектоники, что препятствует имплантации яйцеклетки [7].

Несмотря на то что, что в настоящее время ведется много исследований, посвященных эндометриозу, до настоящего времени остается многое невыясненных вопросов в отношении этиологии, патогенеза, особенностей клинической картины в зависимости от локализации процесса, особенностей его течения и тяжести заболевания [13, 16, 23, 58].

Несмотря на углубленное изучение проблемы бесплодия, вызванного эндометриозом, до конца не выяснены механизмы взаимосвязи таких состояний, к которым относят анатомическое изменение тазовых органов, эндокринные нарушения, патологические гормональные и клеточно-опосредованные функции эндометрия, изменение функции висцеральной и париетальной брюшины, ановуляция, гиперэстрогения, хроническое воспаление и иммунные расстройства [80, 82, 117].

С целью диагностики генитального эндометриоза используются различные диагностические методики, в том числе определение уровней маркеров неинвазивной диагностики [11, 33, 117]. Однако в Кохрановском обзоре 2016, посвященному изучению данных маркеров эндометриоза в периферической крови, был сделан вывод, что в настоящее время отсутствуют такие маркеры, которые обладали бы достаточной точностью для неинвазивной диагностики заболевания [117, 192].

Ультразвуковое исследование органов малого таза считается оптимальным и общедоступным скрининговым методом в алгоритме обследования женщин и является высокоинформативным методом в диагностике различных форм аденомиоза. Средняя точность ультразвуковой диагностики аденомиоза составляет 88,7%, чувствительность – 91,5%, а специфичность – 86% [32, 135, 144]. С внедрением в практику трансвагинального УЗИ с проведением цветового доплеровского картирования оно стало еще более чувствительным методом диагностики изменений эндометрия и миометрия [11, 61, 78, 108].

Также МРТ органов малого таза способен диагностировать аденомиоз с высокой точностью и чувствительностью [215]. При МРТ хорошо визуализируются все слои стенки матки, в том числе и переходная зона между эндометрием и миометрием [73, 101, 117]. В настоящее время зарубежные исследователи обращают значительное внимание исследованию толщины и внешнего вида переходной зо-

ны для диагностики аденомиоза. По данным разных авторов, неоднородность и утолщение переходной зоны более 5–8 мм позволяют с более высокой долей вероятности диагностировать аденомиоз [117].

При сочетании у больных бесплодием наружного (перитонеального) и внутреннего эндометриоза тактика ведения пациенток для достижения наступления спонтанной беременности такая же, как и при наличии у них только наружного генитального эндометриоза. При неэффективности такого лечения пациенток направляют на проведение ЭКО. Некоторые авторы считают, что при бесплодии, связанном только с аденомиозом, пациенткам необходимо сразу рекомендовать ЭКО, в связи с тем, что при внутреннем эндометриозе восстановление естественной фертильности с помощью гормонального или эндохирургического лечения представляется неперспективным [3, 21, 116].

Так как не существует единого мнения относительно наиболее подходящих методов лечения аденомиоза, в тех случаях, когда пациентка желает сохранить матку, ей следует предложить один из следующих методов лечения: прогестины, КОК, даназол, аГнРГ, гестринон, НПВС или органосохраняющее оперативное лечение в случае узловой формы аденомиоза либо комбинацию нескольких методов лечения [131].

Таким образом, учитывая широкую распространенность эндометриоза в развитии бесплодия у пациенток, отсутствие единого мнения в отношении тактики ведения данной категории женщин, есть необходимость более углубленного изучения вопроса выработки оптимальных алгоритмов диагностики и лечения бесплодия у пациенток в сочетании с внутренним генитальным эндометриозом.

Цель исследования – повысить частоту наступления беременности у женщин с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, путем оптимизации методов обследования и лечения данной категории больных.

Задачи исследования

1. Изучить роль внутреннего генитального эндометриоза в развитии бесплодия у женщин.

2. Оценить особенности клинических проявлений внутреннего генитального эндометриоза у пациенток с бесплодием.

3. Изучить особенности гормонального статуса у пациенток с внутренним генитальным эндометриозом.

4. Разработать алгоритм обследования пациенток с бесплодием и генитальным эндометриозом.

5. Оценить эффективность различных методов лечения пациенток с бесплодием и внутренним генитальным эндометриозом.

Научная новизна

В результате проведенных исследований получен ряд новых научных данных, имеющих как теоретическое, так и практическое значение.

Изучены особенности гормонального статуса у пациенток с внутренним генитальным эндометриозом и проведен сравнительный анализ с другими видами эндометриоза.

Разработан и внедрен алгоритм обследования пациенток с бесплодием и внутренним генитальным эндометриозом, проведен сравнительный анализ между различными методами диагностики.

Впервые разработаны алгоритмы ведения и лечения женщин с бесплодием и внутренним генитальным эндометриозом в зависимости от полученных в ходе исследования данных с целью повышения частоты наступления беременностей.

Практическая значимость работы

Анализ по изучению особенностей клинического течения аденомиоза, особенностей гормонального статуса у женщин с внутренним генитальным эндометриозом, результатов, полученных в ходе обследования данной категории пациенток, позволяет дифференцированно подойти к лечению, направленному на профилактику рецидива заболевания, его прогрессирование и, в последующем, на реализацию репродуктивных планов.

Анализ полученных результатов позволяет выработать тактику ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с внутренним генитальным эндометриозом, направленную на увеличение частоты наступления беременности.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациентки с аденомиозом и жалобами на обильные менструации, пред- и постменструальные кровяные выделения, диспареунию, боли в нижних отделах живота разной степени интенсивности и при отсутствии планов на реализацию репродуктивной функции в ближайшее время, угрожаемы по развитию у них в последующем бесплодия, причем чаще всего первичного.

2. Определяющим в длительности проводимого гормонального лечения пациенток с аденомиозом и бесплодием являются результаты УЗИ органов малого таза (измерение объема матки и толщины переходной зоны).

3. Оптимальным методом лечения пациенток с аденомиозом и бесплодием является хирургическое лечение с последующим гормональным лечением диеногестом, что увеличивает вероятность наступления беременности в 2,9 раза.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в отечественной печати в журналах, рекомендованных ВАК. По материалам диссертации представлены доклады на российских и региональных конгрессах, получен 1 патент на изобретение.

Структура диссертации. Диссертация представлена на 112 страницах печатного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций. В работе представлены 21 рисунок и 10 таблиц с результатами исследований. Список литературы состоит из 235 источников, из них 119 – на русском и 116 – на иностранных языках.

Внедрение в практическое здравоохранение. Разработанная схема обследования и комплексного лечения женщин с бесплодием, обусловленным аденомиозом, направленные на купирование клинических проявлений эндометриоза, на профилактику его прогрессирования и на повышение частоты наступления беременности применяются в работе гинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Родильный дом № 2 им. Р. А. Каримова».

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эндометриоз и бесплодие

1.1.1 Эпидемиология

Бесплодие в браке в современном мире остается одной из самых важных и сложных медико-социальных проблем. По результатам эпидемиологических исследований, встречаемость данной проблемы колеблется от 8 до 29%. По мнению специалистов, в Европе бесплодие наблюдается у 10% супружеских пар, в США – 8–15%, в Канаде – около 17%. В России частота бесплодных браков колеблется 8–17,5% и, к сожалению, данная закономерность не имеет тенденции к снижению [44, 59]. При этом более 55% случаев бесплодия обусловлены нарушениями репродуктивной функции [19, 24, 51].

В структуре причин женского бесплодия до 50–65% приходится на трубно-перитонеальный фактор. Основными причинами его развития являются воспалительные заболевания маточных труб, оперативные вмешательства на органах малого таза, инфекции половых путей, аутоиммунные процессы [51, 52, 63, 183].

У 48% бесплодных женщин отмечается сочетание от 2 до 5 факторов, нарушающих репродуктивную функцию [12].

Одной из основных причин развития бесплодия является наружный генитальный эндометриоз. На сегодняшний день известно, что наружный генитальный эндометриоз наблюдается у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, в том числе проводимой с целью уточнения причины бесплодия, составляет 20–55% [59, 124]. И, наоборот, от 30 до 50% женщин репродуктивного периода с эндометриозом страдают бесплодием, при выяснении причины бесплодия эндометриоз выявляется в 50–70% случаев. Американское общество по репродуктивной медицине (ASRM) дважды издавало специальные рекомендации по этому вопросу, что еще раз подтверждает актуальность данного вопроса [2006, 2012]. Однако эта проблема до настоящего времени остается нерешенной [116, 162].

Также одной из актуальных проблем современной гинекологии является аденомиоз матки, который проявляется в репродуктивном возрасте от 5% до 70% случаев [1, 2, 4, 9]. Аденомиоз часто бывает ассоциирован с бесплодием, частота аденомиоза у бесплодных пациенток составляет 15–45% [1, 7, 8]. Однако истинная частота распространения данного патологического состояния среди пациенток с бесплодием не известна, так как течение аденомиоза может быть бессимптомным, и он может быть обнаружен случайно, по результатам УЗ-исследования органов малого таза или в биопсийном материале [3, 4, 6, 8, 9].

Причиной бесплодия при аденомиозе может быть воспалительный процесс в миометрии, нарушение его архитектоники, что является препятствием для имплантации бластоцисты [8].

Современные методы диагностики, используемые в гинекологической практике, такие как ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография, позволяют визуализировать аденомиоз на ранних стадиях, что дает возможность назначения своевременной адекватной терапии, что может явиться профилактикой развития бесплодия у данной категории пациенток [8].

1.1.2 Определение, этиология, патогенез

Эндометриоз в настоящее время рассматривают как доброкачественное гормонозависимое состояние, при котором за пределами границ нормального расположения слизистой оболочки матки происходит разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам идентичной эндометрию («эндометриоидные очаги», «эндометриоидные гетеротопии»), что способствует развитию хронической воспалительной реакции и приводит к появлению клинических симптомов, которые могут оказывать влияние на физическое состояние, психологический статус и социальное благополучие пациенток [98, 105].

До сих пор в вопросе возникновения бесплодия при эндометриозе все еще нет единого мнения. Теорий большое количество, и все они имеют право на существование. Имеющиеся на современном этапе факторы развития бесплодия при генитальном эндометриозе отличаются мультифакториальностью и порой носят

крайне противоречивый характер, особенно при сохраненном двухфазном менструальном цикле и проходимых маточных трубах [19, 101].

В литературе приведен углубленный анализ многочисленных патогенетических механизмов бесплодия при эндометриозе [25, 70, 114, 234]. Сопутствующее бесплодие при эндометриозе может быть связано со следующими множественными расстройствами:

- анатомические изменения органов малого таза в результате развития спаечного процесса;
- изменения качественных характеристик перитонеальной жидкости: повышение концентрации макрофагов и их продуктов, протеаз, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1, оказывающих отрицательное влияние на качество ооцитов, сперматозоидов, эмбрионов и функциональную активность маточных труб;
- нарушение сократительной способности матки, особенно при сочетании наружного эндометриоза с аденомиозом;
- иммунологические и биохимические изменения в эндометрии, которые приводят к нарушениям имплантации (снижение экспрессии в эндометрии молекул клеточной адгезии- α и - β -интегринов, уровня ферментов, вовлеченных в синтез эндометриальных лиганд белков, покрывающих трофобласт на поверхности бластоцист). Эндометрий у пациенток с эндометриозом характеризуется усиленной продукцией эстрадиола, простагландина E2, а также обладает устойчивостью к прогестерону [25, 29, 135].

Некоторые авторы считают, что наиболее вероятными причинами бесплодия при внутреннем эндометриозе являются нарушение рецептивности эндометрия и патология стволовых клеток [48, 165, 234].

Эндометрий в течение менструального цикла подвергается циклическим изменениям: происходят его рост, десквамация и регенерация. Основная его роль заключается в поддержке имплантации эмбриона и успешной реализации репродуктивной функции. Большую часть менструального цикла эндометрий невосприимчив к эмбриону, однако он приобретает особые рецептивные свойства в

ограниченном пространственном и временном промежутке лютеиновой фазы цикла, известном как окно имплантации [33, 122, 227].

Ключевым моментом у пациенток с эндометриозом является активация факторов стероидогенеза, которая в конечном итоге способствует местной продукции эстрадиола, что, возможно, нарушает перистальтическую активность миометрия. Локальная продукция эстрадиола может являться причиной локальной устойчивости к прогестерону [6, 15, 110].

Другие признаки дисфункции эутопического эндометрия, которые приводят к изменениям рецептивности эндометрия в период «окна имплантации», включают усиление ангиогенеза и повышение плотности демиелинизированных сенсорных нервных волокон в функциональном слое эндометрия [166, 225]. В настоящее время продолжается изучение изменений эутопического эндометрия, которые могут иметь прогностическое значение в отношении успешности лечения бесплодия при эндометриозе.

Эндометриоз приводит к альтерации функции ооцита, сперматозоида, эмбриона, эндометрия в результате нарушенного синтеза факторов роста, рецепторов, что приводит к нарушению трансдукции [10, 60]. По данным литературы гормональные показатели фолликулярной жидкости указывают на «анδροгенное» микроокружение и характеризуют фолликулы, полученные у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, как фолликулы, которые находятся в состоянии атрезии. Полученные результаты позволяют определить некоторые патофизиологические механизмы, которые приводят к функциональной неполноценности женских гамет, как одну из составляющих патогенеза бесплодия при наружном генитальном эндометриозе (нарушенный ангиогенез, активацию апоптоза гранулезных клеток фолликулов, измененное соотношение про- и антиапоптотических факторов и накопление цитокинов в составе фолликулярной жидкости) [38, 150, 234]. Прогрессирование эндометриоза значительно ухудшает прогноз наступления беременности.

Эндометриоз традиционно подразделяют на генитальный и экстрагенитальный, а генитальный, в свою очередь, на внутренний (эндометриоз тела матки) и

наружный (эндометриоз шейки матки, влагалища, промежности, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечно-маточного углубления). «Внутренний эндометриоз» в последние годы все чаще рассматривается как совсем другое особое заболевание и обозначается термином «аденомиоз» [4, 56, 95, 116].

Аденомиоз представляет собой одну из наиболее острых проблем современной гинекологии, занимает третье место после воспалительных процессов и миомы матки [2, 16, 125, 128]. Характеризуется многообразием клинической картины и тяжестью течения. Пациенток может беспокоить стойкое нарушение менструальной и репродуктивной функций, а также этих женщин беспокоят тазовые боли [23, 26, 92, 119]. Причем степень выраженности клинических проявлений внутреннего эндометриоза определяется степенью поражения подлежащих слоев матки [20, 23, 83]. Углубленные комплексные исследования выявили, что клиническая активность аденомиоза объясняется особенностями и интенсивностью процессов пролиферации и апоптоза, инвазии, неоангиогенеза и экспрессии факторов роста. Форма клинической активности является реализацией генетически детерминированной программы роста и развития эктопического эндометрия, которая определяется степенью нарушения экспрессии генов, вовлеченных в генез заболевания [57, 104, 105, 125].

Нельзя забывать о том, что при аденомиозе роль дисфункции эндометрия заключается в нарушении рецептивности эндометрия, процессах имплантации плодного яйца, образовании и прикреплении плаценты и в повышении риска самопроизвольных абортов. «Дефектная» глубокая плацентация при аденомиозе может быть связана с серьезными акушерскими осложнениями (преждевременная отслойка плаценты, до- и послеродовые кровотечения, преэклампсия и родоразрешение путем кесарева сечения) [131, 156, 217]. Существует общее мнение, что наличие эндометриоза необходимо считать акушерским фактором риска, и вести такие беременности соответствующим образом [131].

Эндометриоз, как и другие заболевания, характеризующиеся хроническим рецидивирующим течением, имеет многофакторную этиологию и полигенный ха-

рактер наследования [87, 94, 100, 132]. Как было сказано выше, предложено большое число теорий этиопатогенеза эндометриоза, но лежащие в основе его развития фундаментальные биологические механизмы остаются до конца неизученными. Выявлена основная роль определенных особенностей аутопического эндометрия, и подтверждена важность влияния таких молекулярно-биологических процессов, как снижение апоптоза, пролиферация, инвазия, неоангиогенез, на формирование эндометриоидных гетеротопий, клиническое течение и прогноз заболевания.

Что касается аденомиоза, то, согласно наиболее распространенной теории его патогенеза, развитие данного патологического процесса происходит во время менструации на фоне процессов регенерации, заживления и реэпителизации слизистой оболочки матки. В этот момент может произойти внедрение клеток эндометрия в «ослабленную» переходную зону, имеющую структурные и функциональные отличия по сравнению с остальным (внешним) миометрием [130]. Этот процесс облегчается при наличии дисфункциональной гиперперистальтики матки и/или дискоординированных сокращений переходной зоны, что может способствовать также ретроградной менструации и являться общим патогенетическим звеном для развития аденомиоза и наружного генитального эндометриоза. Доказано, что перистальтика матки, прежде всего, зависит от гормонального влияния (прогестерона и эстрогенов) и эта активность, возможно, может играть определенную роль в транспорте спермы, так же, как в процессах имплантации плодного яйца [73, 132].

«Переходная зона» JZ – это область во внутреннем слое миометрия, которая имеет в источниках литературы множество определений: промежуточная зона, архимиометрий, внутренний миометрий, субэндометриальный миометрий [101, 116]. Данная зона представляет собой базальный слой миометрия и состоит из продольно расположенных гладкомышечных волокон, обычно толщина ее у женщин детородного возраста не превышает 2–8 мм [101, 134].

Kunz и соавт. [173] обнаружили значительную корреляцию между увеличением толщины переходной зоны по данным МРТ органов малого таза и перитоне-

альной формой наружного генитального эндометриоза. Они предполагают, что гиперплазия переходной зоны предшествует развитию аденомиоза и эндометриоза. По-видимому, утолщение структуры переходной зоны миометрия может быть результатом беспорядочной пролиферации миоцитов и/или изменения ангиогенеза спиральных артериол.

Многие исследователи считают основным патогенетическим звеном аденомиоза механическое повреждение переходной зоны. Parazzini и соавт. (2009) [134, 198] обнаружили, что данное заболевание чаще встречается у женщин, имевших аборты и оперативные роды в анамнезе. Многие эксперты согласны с тем, что травматизация переходной зоны в результате родов или биопсии эндометрия может явиться ключевым патогенетическим фактором в развитии аденомиоза [42]. Однако существует мнение, что выскабливание полости матки у небеременных женщин не увеличивает риск данной патологии [101].

Однако остается непонятным, почему гиперплазия переходной зоны миометрия наблюдается у некоторых женщин в молодом возрасте без каких-либо хирургических вмешательств в анамнезе, и каким образом нарушения ангиогенеза спиральных артериол может способствовать развитию аденомиоза.

В проспективном исследовании Maubon и соавт. было выявлено, что увеличение толщины переходной зоны миометрия достоверно коррелирует с результатами ЭКО: частота неудач имплантации независимо от возраста пациенток достигала 95,8% у тех женщин, у которых средняя толщина переходной зоны была > 7 мм (максимальная толщина отдельных участков достигала > 10 мм) по сравнению с 37,5% в группах пациенток с другими причинами бесплодия (трубный или мужской фактор, нарушение овуляции и др.) [71, 186]. Авторы систематического обзора и метаанализа пришли к выводу, что аденомиоз снижает на 28% вероятность наступления клинической беременности после проведения ЭКО/ИКСИ по сравнению с пациентками, у которых отсутствовал аденомиоз, а также повышает риск ранних потерь беременности [175, 227].

Другой важной особенностью явилось то, что толщина JZ миометрия физиологически повышается с возрастом (5 до 8 мм). Любая причина, приводящая к

снижению активности яичников, а именно наступление менопаузы, прием комбинированных оральных контрацептивов, прогестагенов или аГнРГ уменьшает толщину JZ [73, 74, 173].

Многие исследователи выявили у пациенток с бесплодием достоверное повышение сочетания аденомиоза с лапароскопически подтвержденным перитонеальным эндометриозом (79%), надо отметить, что у женщин в возрасте моложе 36 лет распространенность аденомиоза достигала 90% ($p < 0,01$) [157, 173]. Взаимосвязь между глубоким инфильтративным эндометриозом с поражением кишечника и мочевых путей и фертильностью не ясна, но эта форма эндометриоза часто сочетается с аденомиозом [17, 28, 154]. Невыносимая боль у женщин, нуждающихся в беременности, часто служит показанием для удаления очагов глубокого эндометриоза, включая иссечение колоректального эндометриоза. При наличии аденомиоза пациентам нужно сообщить о низкой вероятности послеоперационного спонтанного наступления беременности и следует прибегнуть к процедурам ЭКО/ИКСИ [21, 54, 116].

Таким образом, данные исследований указывают на то, что причиной нарушений имплантационных возможностей эндометрии могут быть: задержка развития последовательных морфологических и функциональных изменений в эндометрии, опоздание возникновения экспрессии рецепторов эстрогенов в периимплантационный период, нарушение регуляции процессов апоптоза и пролиферации эндометрии в средней лютеиновой фазе, отсутствие экспрессии молекул-маркеров имплантации, которые необходимы для успешного взаимодействия между эмбрионом и эндометрием [152]. То есть нарушение рецептивности эндометрия, воспалительная реакция в нем и нарушение механизмов его пролиферации и апоптоза, функциональные аномалии матки, окислительный стресс, генетические аномалии, нарушающие механизмы формирования «имплантационного окна», являются основными факторами нарушения фертильности при аденомиозе [39, 228].

Во многих случаях аденомиоз может быть основной причиной бесплодия у женщин с перитонеальным и ректовагинальным эндометриозом. Хотя точная роль

аденомиоза в механизмах бесплодия при любых формах эндометриоза остается противоречивой, характерное для обоих заболеваний нарушение сократимости переходной зоны миометрия связано со снижением фертильности. Эта коморбидность должна учитываться, поскольку оперативное лечение эндометриоза в таких случаях не позволит решить проблему бесплодия [22, 47, 55, 143, 228].

Кроме того, нельзя забывать, что эндометриоз характеризуется локальным повышением эстрогенов, нарушением работы иммунной системы и хроническим воспалением [169, 196]. У женщин с эндометриозом, как было уже отмечено, наблюдаются нарушения в работе иммунной системы, обусловленные наличием аутоиммунных заболеваний с высокими уровнями IgG, IgA, IgM в сыворотке крови и антител к эндометрию [196]. Некоторые авторы указывают на наличие связи между развитием эндометриоза и такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника, и аллергией [169, 179, 193].

1.1.3 Классификация эндометриоза тела матки

В России широкое применение нашла клинико-анатомическая классификация эндометриоза тела матки [1, 7, 116, 149]. Согласно классификации, выделяют 4 степени распространенности аденомиоза:

I степень – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;

II степень – патологический процесс переходит на мышечные слои;

III степень – распространение патологического процесса на всю толщину мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;

IV степень – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Также патологический процесс может быть диффузным, очаговым, кистозным или узловым. Характерное отличие от миомы матки – отсутствие капсулы и четких границ.

1.1.4 Диагностика эндометриоза тела матки

Ранняя диагностика эндометриоза – залог своевременного начала терапии, позволяющего предотвратить прогрессирование заболевания, снизить риск бесплодия и улучшить качество жизни женщины. Однако отсроченный период верификации диагноза в среднем составляет 6–7 лет [21, 153].

Тщательный анализ жалоб пациентки и традиционный гинекологический осмотр позволяют лишь предположить диагноз, для его подтверждения требуются дополнительные методы исследования [58, 154, 163].

Несмотря на то, что клинические симптомы эндометриоза не являются патогномоничными, верификация диагноза с использованием современных методов диагностики не представляет существенных трудностей [184, 194]. Основным методом диагностики эндометриоза – лапароскопия в сочетании с биопсией, однако эта инвазивная методика подходит не всем пациенткам [21]. Метаанализ, изучающий диагностическую ценность лапароскопии, показал, что положительный результат исследования увеличивает возможность обнаружения заболевания на 32%, а негативный ответ сокращает вероятность наличия эндометриоза до 0,7% [62, 233].

Клиника аденомиоза может колебаться от малосимптомного до выраженного течения патологического процесса. Выделение клинико-морфологической формы аденомиоза является важным для определения тактики лечения больных. Пациенток с выраженной болью, гиперполименореей и, как результат, тяжелой анемией относят к группе «активного аденомиоза». Активный аденомиоз обычно является показанием для хирургического лечения, в то время как выявление неактивного аденомиоза, подразумевает проведение консервативной терапии, в основе которой лежит гормонотерапия [31, 66, 105, 106, 111, 182].

Основным методом скрининга первичной инструментальной диагностики в гинекологии остается трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза. Средняя точность ультразвуковой диагностики аденомиоза составляет 88,7%, чувствительность – 91,5%, а специфичность – 86% [32, 34, 72, 199, 209].

При подозрении на аденомиоз УЗИ органов малого таза необходимо проводить во вторую фазу менструального цикла, предпочтительнее за несколько дней до

начала менструации [116, 129]. Особое внимание необходимо обращать на состояние базального слоя эндометрия. Есть определенные ультразвуковые критерии постановки диагноза аденомиоз, различных его форм и степеней выраженности.

Согласно классификации В. Н. Демидова, А. И. Гуса (2002) наиболее характерные УЗ-признаки I степени распространенности аденомиоза: 1) появление небольших (диаметром около 1 мм) анэхогенных трубчатых структур, которые прослеживаются от эндометрия по направлению к миометрию; 2) наличие в области базального слоя эндометрия небольших круглой или овальной формы гипо- и анэхогенных включений диаметром около 1–2 мм; 3) неравномерность толщины базального слоя эндометрия; 4) деформация и зазубренность или изрезанность базального слоя эндометрия; 5) появление в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки, отдельных участков повышенной эхогенности толщиной до 3–4 мм. При этом толщина матки несколько превышает нормы без выраженной асимметрии между толщиной передней и задней стенок [30, 34, 72, 148].

Наряду с вышеуказанными признаками аденомиоз II степени распространенности на сканограммах проявляется: 1) увеличением толщины матки, превышающим верхнюю границу нормы; 2) утолщением одной стенки матки по сравнению с другой на 4 мм и более; 3) появлением в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки, различной толщины зоны повышенной неоднородной эхогенности; 4) наличием в зоне повышенной эхогенности небольших округлых анэхогенных образований диаметром 2–5 мм, а также жидкостных полостей различной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь (кровь), а иногда и плотные включения небольшой эхогенности (сгустки крови). Толщина матки при аденомиозе II степени увеличена приблизительно у половины больных [30, 34, 72].

Аденомиоз III степени распространенности характеризуется следующей УЗ-картиной: 1) увеличением матки, в основном переднезаднего размера; 2) преимущественным увеличением толщины одной из стенок матки; 3) наличием в миометрии зоны повышенной неоднородной эхогенности, занимающей более половины толщины стенки матки; 4) обнаружением в области эхогенной зоны

анэхогенных включений диаметром 2–6 мм или жидкостных полостей различной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь; 5) появлением в месте расположения патологического образования множественных средней и низкой эхогенности близко расположенных полос, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования; 6) выявлением в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности и анэхогенной – в области дальнего фронта. Толщина матки при аденомиозе III степени увеличена практически у всех пациентов [11, 30, 34, 72, 148].

При узловой и очаговой формах аденомиоза на сканограммах описаны следующие эхографические признаки: 1) появление в стенке матки зоны повышенной эхогенности круглой или овальной формы с ровными контурами при узловой форме эндометриоза и с неровными – при очаговой; 2) наличие в ней небольших (диаметром 2–6 мм) анэхогенных включений или кистозных полостей, содержащих мелкодисперсную взвесь; 3) повышенная эхогенность около переднего фронта образования и пониженная – около дальнего; 4) выявление в патологическом очаге средней и низкой эхогенности близко расположенных полос, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования; 5) деформация срединного маточного эха при подслизистом расположении узла. Толщина матки при очаговой и узловой формах аденомиоза зависит от размеров патологического образования [34, 72, 117].

Вспомогательную роль в диагностике аденомиоза при проведении УЗИ органов малого таза могут играть цветное доплеровское картирование (ЦДК) и доплерометрия, которые основаны на регистрации скоростей движения крови [11, 61, 78, 108]. Средние значения индекса резистентности (ИР) в маточных артериях при аденомиозе находятся в диапазоне от 0,68 до 0,87, в артериолах вблизи очага аденомиоза – в диапазоне от 0,64 до 0,77. Различные колебания ИР, вероятно, могут быть обусловлены как различной степенью распространенности эндометриоза у обследуемых пациенток, так и числом исследованных больных [61, 76, 174].

По данным И. А. Семенова, степень васкуляризации очагов аденомиоза выше, чем интактного миометрия. У больных узловой формой аденомиоза при ЦДК

кровоток регистрируется только в периферических участках узлов аденомиоза. В центральных участках внутриопухолевый кровоток не регистрируется, что дает возможность использовать его для дифференциального диагноза с интрамуральными фиброматозными узлами [88].

Применение трехмерного трансвагинального ультразвукового исследования увеличило возможности объективной оценки состояния промежуточной зоны [191, 192]. В литературе имеются данные о том, что для двухмерного и трехмерного трансвагинального ультразвукового исследования диагностическая точность составляет 83 и 89%, чувствительность – 75 и 91%, специфичность – 90 и 88%, положительная прогностическая ценность – 86 и 85%, отрицательное прогностическое значение – 82 и 92%, соответственно [97, 152].

В целом, использование указанных критериев позволяет установить аденомиоз I степени распространенности в 88,5% случаев, при II степени – 90%, при III степени – в 96,2%, при очаговой форме – в 89,5%, и при узловой – в 93,3% [116].

Однако, по мнению большинства авторов, УЗИ не несёт в себе никакой диагностической ценности при наружном эндометриозе, и в определённом проценте случаев при его применении невозможно диагностировать инфильтративные формы эндометриоза [65, 103].

Использование спиральной компьютерной томографии в диагностике аденомиоза не является основным методом, кроме того, требует проведения исследования с рентгеноконтрастным болюсным усилением [116].

Также может быть использована магнитно-резонансная томография. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из современных методов лучевой диагностики, позволяющим неинвазивно получать изображения внутренних структур тела человека. Важнейшим преимуществом МРТ по сравнению с другими методами лучевой диагностики является отсутствие ионизирующего излучения и как следствие эффектов канцеро- и мутагенеза. Преимуществом МРТ по сравнению с УЗИ является возможность получения изображения в любой плоскости и отсутствие «невидимых» зон, имеет высокую разрешающую способ-

ность. Чувствительность, специфичность и точность МРТ-диагностики аденомиоза составляет не менее 95% [53, 77, 91, 96, 177].

Систематический обзор и метаанализ результатов, полученных при проведении трансвагинального УЗИ и МРТ органов малого таза у пациенток с гистологически подтвержденным аденомиозом, показали сходный высокий уровень точности постановки диагноза, но важным преимуществом МРТ была стандартизация изображений [77, 84, 89, 134, 136]. МРТ органов малого таза позволила выявить область во внутреннем слое миометрия (переходная зона) с отчетливой плотностью сигнала. При МРТ хорошо визуализируются все слои стенки матки, в том числе и переходная зона между эндометрием и миометрием [73, 84, 117]. В настоящее время зарубежные исследователи придают большое значение исследованию толщины и внешнего вида переходной зоны для диагностики аденомиоза. По данным разных авторов, неоднородность и утолщение переходной зоны более 5–8 мм позволяют с высокой долей вероятности диагностировать аденомиоз [215]. Основными диагностическими критериями аденомиоза при проведении МРТ являются: очаговое или диффузное расширение сигнала низкой интенсивности от переходной зоны, превышающей 12 мм; и – утолщение миометрия неправильной формы с наличием сигнала низкой интенсивности, хотя существует множество других признаков [101, 221].

Однако не всегда при выявлении с помощью МРТ отклонений переходной зоны матки в дальнейшем диагностируется гистологически подтвержденный аденомиоз [80, 89, 225]. Некоторые исследователи считают, что необходимо признать существование «подэндометриально-миометриальной зоны» в качестве новой нозологической единицы, отличной от аденомиоза, нарушение которой связано с бесплодием и осложнениями беременности.

Назрела существенная необходимость в выработке единой терминологии и классификации нарушений переходной зоны миометрия, а также систематизации представлений об инструментальных критериях диагностики аденомиоза [80, 113, 144].

Реже для диагностики аденомиоза используют гистероскопию и гистеросальпингографию, хотя именно данные методы играют одну из ведущих ролей в выявлении аденомиоза [37, 50, 86, 202]. Гистероскопия благодаря многократному увеличению дает возможность детально изучить состояние эндометрия и полости матки, провести четкую топическую диагностику и проконтролировать результаты терапии. Наиболее характерными гистероскопическими критериями аденомиоза являются изменение рельефа стенок полости матки, неровный «скалистый» рисунок, который не изменяется после удаления функционального слоя эндометрия, эндометриоидные ходы и вытекающая из них кровь [37, 154]. Диагностическая ценность данного метода по данным различных авторов колеблется от 32,2 до 91,4%. Большинство авторов считает, что гистероскопическая диагностика аденомиоза довольно сложная, и при проведении гистероскопии такой диагноз можно поставить лишь при гистологическом исследовании биоптата миометрия [37, 155].

Гистероскопическая картина аденомиоза зависит как от степени поражения миометрия, так и от сочетания с гиперплазией эндометрия. При оценке информативности пункционной биопсии некоторыми исследователями отмечено, что диагностическая значимость данного метода значимо не превышает таковые при эхографии и доплерографии [64, 86, 151, 199].

По мнению некоторых авторов, ультразвуковое исследование является основным инструментальным методом диагностики аденомиоза. Однако золотым стандартом из визуализационных методов остаются магнитно-резонансная томография и гистероскопия [152, 181].

Таким образом, на сегодняшний день УЗИ органов малого таза и МРТ являются взаимодополняющими высокоинформативными методами диагностики при аденомиозе [23, 68, 102, 113]. Но, несмотря на их высокую чувствительность и специфичность, продолжают появляться новые методы, направленные на улучшение диагностики аденомиоза, так как, существует точка зрения, что на сегодняшний день имеет место как гипер-, так и гиподиагностика данной патологии, определяющая ошибочную тактику ведения и необоснованное назначение гормональных препаратов [82, 123, 219].

1.1.5 Лечение бесплодия, ассоциированного с эндометриозом тела матки

Основная цель лечения пациенток с симптоматическим аденомиозом – купирование характерных симптомов (обильное менструальное кровотечение, боль, анемия) [2, 6, 21, 139, 142, 189]. Многие пациентки с аденомиозом завершили свои репродуктивные планы, и в случае тяжелых клинических проявлений и безуспешности медикаментозной терапии многие из них решаются на радикальное хирургическое лечение (гистерэктомия). Однако, в связи с тем, что в последние годы отмечается тенденция к более позднему деторождению, у многих женщин могут потребоваться органосохраняющие методы лечения [13, 18, 45, 69, 145, 158].

При выработке плана ведения женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, следует учитывать ее возраст, продолжительность бесплодия, наличие и выраженность боли и стадию заболевания (ASRM, 2012) [85, 99, 111, 112, 146].

Доказано, что медикаментозная терапия наиболее эффективна на ранних стадиях заболевания, потому что отсрочка диагностики и лечения приводит к увеличению времени лечения болевого синдрома и достаточно часто сопровождается бесплодием [13, 157, 161, 202, 207].

Лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, включает в себя оперативные методы, гормональное лечение и ВРТ.

Некоторые авторы считают, что хирургическое вмешательство следует рассматривать патогенетически обоснованным у пациенток с клинико-инструментальными признаками диффузного аденомиоза II-III-IV степени распространения, узловой формы, а также при сочетании аденомиоза с другой патологией эндо- и миометрия [23, 115, 189, 223]. У женщин при наличии аденомиоза III-IV степени распространения показана гистерэктомия. Однако при наличии узловой формы аденомиоза и настойчивом желании женщины сохранить репродуктивную функцию возможно выполнение реконструктивно-пластической операции – миометрэктомии. После их проведения показано восстановительное лечение с включением аГнРГ, физиотерапевтических средств и радонотерапии [23, 90, 107, 120, 138]. По некоторым данным, представленным в литературе, пациентки после консервативного оператив-

ного лечения (миометрэктомии) отмечают уменьшение проявлений таких симптомов, как тазовые боли, менометроррагии [235]. Кроме того, частота наступления беременности после консервативного хирургического лечения варьирует в широких пределах, однако у некоторых из них наступление беременности отмечалось после проведения гормональной терапии до и/или после операции [235]. То есть данный метод лечения требует дополнительного подтверждения.

Оперативное лечение увеличивает частоту наступления беременности. Кроме того, в ходе проведения лапароскопии в зависимости от интраоперационной ситуации можно предположить вероятность наступления беременности у пациенток с эндометриозом после хирургического лечения: использовать выжидательную тактику у женщин с хорошим прогнозом или сразу рекомендовать проведение ВРТ в случае неблагоприятного прогноза [21, 54, 116, 121, 137].

Показаниями для ВРТ сразу после хирургического лечения являются:

- сочетание наружного генитального эндометриоза с трубно-перитонеальным фактором;
- субфертильная сперма мужа;
- возраст женщины более 35 лет; –безуспешность других методов лечения [21, 116].

Некоторые авторы считают, что при бесплодии, ассоциированным с аденомиозом, необходимо с самого начала рекомендовать ЭКО в связи с тем, что при внутреннем эндометриозе восстановление естественной фертильности с помощью гормонального или эндохирургического лечения представляется неперспективным [6, 166, 175, 204].

Хотя ЭКО может быть менее эффективным при эндометриозе, чем в случае других причин бесплодия, следует иметь в виду, что его использование улучшает успех по сравнению с выжидательной тактикой [131, 133, 164, 180].

Также, хирургическое лечение показано с целью купирования боли или удаления анатомических нарушений органов малого таза, однако для молодых пациенток с малыми/умеренными формами заболевания, у которых кроме бесплодия отсутствуют другие симптомы, характерен благоприятный прогноз. В таких случаях

наблюдение в течение 3–12 месяцев – оправданный выбор, после чего может быть назначена контролируемая стимуляция овуляции [116, 201, 204, 216, 232].

На сегодняшний день нет никаких доказательств в поддержку использования одной только контролируемой стимуляции овуляции и недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать один препарат по сравнению с другими [131, 170, 171].

Внутриматочная инсеминация в сочетании с контролируемой стимуляцией овуляции эффективна для повышения фертильности при минимальной и легкой стадии эндометриоза, но роль внутриматочной инсеминации без стимуляции овуляции не определена и не известна [131]. Поэтому стимуляция яичников с внутриматочной инсеминацией может использоваться только у пациенток с хорошим прогнозом при малой или умеренной форме эндометриоза в качестве единственного диагностированного фактора снижения фертильности [21, 116].

Поскольку не существует единого мнения относительно наиболее подходящих методов лечения аденомиоза в тех случаях, когда пациентка желает сохранить матку, ей следует предложить один из следующих методов лечения: прогестагены, КОК, даназол, аГнРГ, гестринон, НПВС или органосохраняющее хирургическое лечение в случае узловой формы аденомиоза либо комбинацию нескольких методов лечения [109, 127, 131, 159, 167]. На основе новых данных о патогенетических механизмах разрабатываются новые лекарственные средства для лечения аденомиоза, такие как селективные модуляторы рецепторов прогестерона, ингибиторы ароматазы, вальпроевая кислота и антитромбоцитарная терапия, которые на сегодняшний день не имеют широкого применения [229].

Агонисты ГнРГ – «золотой стандарт» медикаментозной терапии эндометриоза; эти средства в настоящее время представляют собой одну из наиболее эффективных и хорошо изученных групп препаратов для лечения эндометриоза. Доказанные многочисленными исследованиями противовоспалительный, антиангиогенный, проапоптотический и антипролиферативный эффекты аналогов аГнРГ дают возможность использовать данные препараты у пациенток с эндометриозом для лечения тазовой боли. Также важно помнить, что аГнРГ обладают достоверным защитным влиянием на овариальный резерв, а это особенно важно при выбо-

ре метода лечения для женщин репродуктивного возраста. Все вышеперечисленное позволяет сделать вывод о том, что аГнРГ являются препаратами первой линии для лечения больных эндометриозом [9, 14, 40, 224, 229]. Однако их использование может быть ограничено сроком возможного применения и переносимостью ятрогенной псевдоменопаузы на фоне дефицита эстрогенов, который развивается на фоне лечения [14, 21, 157, 175]. При использовании агонистов ГнРГ более 6 месяцев (без «терапии прикрытия» эстрогенами) возникают нежелательные эффекты, связанные с дефицитом эстрогенов, такие, как приливы, сухость влагалища, снижение либидо, головная боль, а также повышение риска снижения минеральной плотности костной ткани [21, 75].

Известно, что применение аГнРГ в течение 3–6 месяцев перед проведением ВРТ повышает вероятность наступления клинической беременности в 4 раза (уровень доказательности рекомендаций В) [139, 163, 176, 202, 229].

В 2002 г. Imaoka и соавт. исследовали возможность применения аГнРГ в качестве лечения диффузного аденомиоза в течение 6 месяцев и обнаружили значительное уменьшение толщины переходной зоны миометрия [168]. Важно, что лечебный эффект сохранялся еще в течение 6 недель после последней инъекции препарата.

Гормональная терапия (КОК, прогестагены, аГнРГ или даназол) для подавления функции яичников не должна назначаться с целью повышения фертильности у женщин с эндометриозом и бесплодием (уровень доказательности рекомендаций А) [138, 167].

Однако существует и другое мнение. Известно, что все гормональные препараты блокируют овуляцию в течение всего времени их приема, поэтому представляется нецелесообразным использовать их у женщин, планирующих беременность. Однако гормональная терапия широко используется для контроля боли и профилактики прогрессирования и развития рецидивов эндометриоза, что позволяет женщине сохранить фертильность и после ее отмены успешно забеременеть при условии правильного выбора сроков лечения и нужного препарата [8, 36, 79, 116, 206].

Кроме того, известно, что КОК являются эффективным медикаментозным лечением, способным значительно уменьшить риск развития рецидива эндометриомы после хирургического удаления кисты [41, 46, 67, 116].

Даназол и прогестагены также оказывают центральное воздействие, подавляют активность системы «гипоталамус – гипофиз – яичники» и снижают секрецию эстрогенов. Их широкое применение насчитывает уже несколько десятков лет, но даназол, в последнее время, практически не применяется из-за серьезных побочных эффектов, а большинство прогестагенов не имеют соответствующих показаний [109, 140].

В зарубежных и отечественном руководствах в качестве средства специфической терапии эндометриоза указан диеногест [109, 140, 178, 201].

Прогестагены (диеногест) – высокоселективный прогестаген, который не имеет андрогенного, эстрогенного, глюкокортикоидного действия. Его способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия намного выше, чем у большинства других прогестагенов. Также его отличительной чертой является выраженное антиэстрогенное действие на эндометрий [35, 62, 172, 213]. Поскольку неоангиогенез – одно из ключевых звеньев патогенеза развития аденомиоза, особую важность приобретают данные об антиангиогенном влиянии препарата [49, 118, 132, 176]. Умеренная выраженность антигонадотропного влияния диеногеста позволяет избежать клинически манифестных приливов и ятрогенного риска деминерализации костной ткани у многих пациенток [21, 81]. Благодаря антипролиферативному влиянию диеногеста эндометриоидные гетеротопии полностью исчезают или значительно уменьшаются [21, 62, 201, 218].

Диеногест ингибирует овуляцию на период лечения, не оказывая негативного влияния на восстановление фертильности после отмены терапии [211, 212].

Известно, что диеногест в дозировке 2 мг статистически значимо уменьшает объем эндометриоидных очагов [188, 190, 208]. В других научных работах также были получены дополнительные сведения об эффективности диеногеста 2 мг в отношении уменьшения объема эндометриоидных поражений. В открытом клиническом исследовании длительностью 24 нед применение диеногеста в дозе 1 мг

2 раза в день привело к исчезновению очагов эндометриоза у 66,7% пациенток (по данным повторной лапароскопии). Выраженное улучшение отмечено у 80,4%, отсутствие явного эффекта – у 19,6% [109, 203, 208, 210].

Поскольку существует очевидная связь между эндометриозом и бесплодием, и наблюдается значительное снижение индекса фертильности при нем, представляется обоснованным проведение исследования, направленного на изучение эффективности применения диеногеста у пациенток с эндометриозом и бесплодием перед планированием беременности с возможным последующим применением различных схем стимуляции овуляции [21, 116, 126, 165, 195, 197].

Таким образом, суммируя все вышесказанное, согласно международным рекомендациям последних лет с высоким уровнем доказательности лапароскопия повышает вероятность наступления беременности, тогда как последующая гормонотерапия при малых формах эндометриоза существенно не увеличивает фертильность и может приводить к отсрочке наступления беременности. С другой стороны, у хирургического лечения риск рецидивов высок (40–50% в течение 5 лет). Поэтому рекомендуется послеоперационная терапия, направленная на профилактику рецидива заболевания [147, 175, 180, 224].

По данным некоторых исследований [141] при наличии бесплодия у пациенток с распространенными формами эндометриоза лечение диеногестом по эффективности не уступает лечению аГнРГ и даже несколько снижает риск потерь беременности. В литературе представлены данные о том, что у женщин с эндометриозом, особенно с рецидивами заболевания, подавление функции яичников аГнРГ в течение 3–6 месяцев увеличивает результативность ЭКО [205, 206]. Учитывая схожую эффективность диеногеста и аГнРГ, а также некоторые дополнительные положительные воздействия представляется возможным назначение этого препарата перед планированием беременности с проведением различных схем стимуляций овуляции.

С другой стороны, есть данные авторов, указывающие на то, что польза диеногеста в лечении эндометриоза перед ЭКО остается неясной [222]. Проводилось исследование, в которое были включены 68 пациенток с бесплодием и эндометриозом

III или IV стадией, то есть у данных пациенток были обнаружены эндометриоидные кисты яичников. 1-й группе пациенток назначали диеногест в течение 12 недель, после чего проводили стимуляцию овуляции, 2-й группе сразу проводили стимуляцию овуляции. При сравнительном анализе данных групп исследователи сделали вывод о том, что диеногест непосредственно перед ЭКО не дает никаких преимуществ для улучшения клинических исходов у бесплодных женщин с эндометриозом [222]. Однако стоит заметить, что в данных группах женщин не проводилось оперативное лечение и удаление очагов эндометриоза, что и могло послужить причиной неэффективности консервативного лечения и не привело к повышению частоты преодоления бесплодия у данной категории больных.

По данным некоторых авторов искусственное создание в организме суперовуляции и проведение внутриматочной инсеминации при лечении бесплодия у пациенток с эндометриозом дает возможность преодолеть влияние некоторых факторов бесплодия у данной категории пациенток: увеличить одновременно количество сперматозоидов и яйцеклеток в верхних отделах полового тракта; увеличить вероятность наступления беременности, учитывая действие гаметотоксического эффекта [5, 220]; провести нормализацию эндокринных изменений в организме и барьерных систем, в частности шеечного фактора в отношении действия на сперматозоиды [5]. В качестве препарата для создания суперовуляции использовали кломифен, который назначали со 2-го или 5-го дня менструального цикла под динамическим УЗ-наблюдением и с последующим проведением искусственной внутриматочной инсеминации [187]. Наступление беременности было отмечено в 7% случаев, самопроизвольное прерывание беременности – у 40% женщин с эндометриозом и бесплодием.

Необходимо отметить что, подготовка перед ЭКО не включает лечение аденомиоза, который осложняет бесплодие, на этапе прегравидарной подготовки. В связи с этим актуальность проблемы, направленной на преодоление бесплодия при аденомиозе за счет дифференцированного подхода к лечебной тактике, а также на снижение числа осложнений во время беременности и родов в настоящее время не вызывает сомнений [27].

По мнению Dueholm M. (2017) имеется мало данных о связи между распространенностью аденомиоза и его влиянии на репродуктивный исход, но, по-видимому, существует корреляция [147]. Множество исследований подтверждают положительное влияние лечения ГнРГ и хирургического вмешательства на улучшение репродуктивного исхода, но нет контролируемых исследований. На сегодняшний день нет окончательных данных о связи между фертильностью и степенью распространения аденомиоза [147].

Таким образом, учитывая высокое распространение аденомиоза в развитии бесплодия у пациенток, отсутствие единого мнения в отношении тактики их ведения, есть необходимость более глубокого изучения вопроса, выработки оптимальных алгоритмов диагностики и лечения бесплодия у пациенток в сочетании с внутренним генитальным эндометриозом.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материал исследования. Клиническая характеристика больных

Настоящая работа реализована на кафедре акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета (руководитель – проф., д. м. н. Эседова А. Э.). Подбор пациенток был произведен в гинекологическом отделении Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Родильный дом № 2 им. Р. А. Каримова».

В исследование были отобраны пациентки с аденомиозом, основной жалобой которых явилось отсутствие беременности в течение длительного периода.

В ходе исследования всего было обследовано 150 пациенток репродуктивного возраста, готовые принять участие в исследовании. Из них 120 пациенток (80%) с первичным или вторичным бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, и 30 здоровых женщин, планирующих беременность в ближайшее время (Рисунок 1).

1-ю группу составили 60 женщин (40%) с аденомиозом и бесплодием, которым было выполнено оперативное вмешательство в объеме: лапароскопия, коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза, хромосальпингоскопия, гистероскопия, цуг-биопсия эндометрия по поводу бесплодия с целью исключения трубно-перитонеального фактора. Данная группа была разделена на 2-й группы.

1А группу составили 30 пациенток (20%), которые отказались от гормонального лечения, за ними проводили динамическое наблюдение в течение 1 года в ожидании реализации репродуктивной функции.

1Б группу составили также 30 пациенток (20%), которым после оперативного лечения было рекомендовано медикаментозное лечение прогестинами (диеногест) в течение 3 или 6 месяцев в зависимости от результатов инструментальных методов лечения. После чего за пациентками проводили динамическое наблюдение в течение 1 года в ожидании реализации репродуктивной функции.

Во 2-ю группу (группу сравнения) вошли 60 пациенток (40%) с аденомиозом и бесплодием, которым не проводилось оперативное вмешательство (отсут-

ствие показаний для оперативного лечения, отказ пациентки от предложенного хирургического вмешательства). Данная группа была разделена на две группы.

2А группу составили 30 женщин (20%), которые категорически отказались от гормонального лечения, за ними проводили динамическое наблюдение в течение 1 года в ожидании реализации репродуктивной функции.

2Б группу составили также 30 пациенток (20%), которым первым этапом проводили консервативное лечение прогестинами (диеногест) в течение 3 или 6 месяцев в зависимости от результатов инструментальных методов обследования. После чего за пациентками проводили динамическое наблюдение в течение 1 года в ожидании реализации репродуктивной функции.

3-ю группу (группу контроля) составили 30 пациенток (20%) без гинекологической патологии, планирующих беременность.

Пациентки репродуктивного возраста, готовые принять участие в исследовании (150 пациенток)				
Пациентки с бесплодием и аденомиозом (120 пациенток)			Группа контроля 3 (30 пациенток)	
Группа анализа 1 (60 пациенток)		Группа сравнения 2 (60 пациенток)		
Пациентки после оперативного лечения, планирующие беременность		Пациентки без оперативного лечения, планирующие беременность		Здоровые пациентки, планирующие беременность
1А группа (30пациенток)	1Б группа (30 пациенток)	2А группа (30пациенток)	2Б группа (30 пациенток)	
Динамическое наблюдение	Лечение диеногестом, далее динамическое наблюдение	Динамическое наблюдение	Лечение диеногестом, далее динамическое наблюдение	

Рисунок 1 – Распределение обследуемых пациенток по группам

При обследовании пациенток из исследования исключались те, у кого были обнаружены отклонения по результатам скринингового обследования супружеской пары. Так, критериями исключения из исследования явились: возраст пациенток (моложе 18 лет и старше 40 лет), наличие других причин бесплодия таких, как грубые пороки развития матки, хромосомные патологии супругов, HLA несовместимость супругов, эндокринное бесплодие, мужской фактор бесплодия, соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказанием для планирования беременности, нежелание принимать участие в исследовании.

Средний возраст пациенток в группах был сопоставим и составил в 1-й группе $31,1 \pm 3,8$ лет (от 24 до 38 лет), во 2-й группе – $29,2 \pm 2,6$ лет (от 23 до 34 лет), в 3-й группе – $29,2 \pm 2,2$ лет (от 24 до 32 лет).

Средний возраст пациенток в подгруппах представлен в Таблице 1.

Таблица 1 – Средний возраст пациенток в обследуемых группах

Группы	1-я группа, N = 60		2-я группа, N = 60		3-я группа, N = 30
	1А группа	1Б группа	2А группа	2Б группа	
Возраст, лет	$31,1 \pm 3,9$	$31,2 \pm 3,7$	$29,1 \pm 2,7$	$29,3 \pm 2,5$	$29,2 \pm 2,2$
	$31,1 \pm 3,8$		$29,2 \pm 2,6$		

Анализируя полученные данные, обращает на себя внимание небольшой сдвиг среднего возраста в сторону увеличения в 1-й группе пациенток, что можно объяснить, по всей видимости, более продолжительным стажем заболевания, что и послужило одной из причин для хирургического лечения.

При проведении физикального осмотра пациенток каких-либо особенностей выявлено не было. Все пациентки имели телосложение по женскому типу. Массо-ростовые показатели у обследованных варьировали в достаточно широких пределах. Вес колебался от 54 кг до 76 кг, рост – от 160 см до 172 см, ИМТ – от 21,1 до 29,2 кг/м².

При сборе анамнеза отклонений в менструальной функции выявлено не было, что может косвенно указывать на отсутствие эндокринного фактора бесплодия у обследуемых пациенток. Так, средний возраст наступления менархе в 1-й группе составил $12,17 \pm 1,12$ лет (от 10 до 14 лет), причем в 1А группе – $12,13 \pm 1,14$ лет (от 10 до 14 лет), в 1Б группе – $12,2 \pm 1,12$ лет (от 10 до 14 лет).

Средний возраст наступления менархе во 2-й группе составил $12,28 \pm 1,1$ лет (от 10 до 15 лет), во 2А группе – $12,4 \pm 1,13$ лет (от 10 до 15 лет), во 2Б группе – $12,17 \pm 0,05$ лет (от 10 до 14 лет).

И средний возраст наступления менархе в 3-й группе составил $12,27 \pm 0,98$ лет (от 10 до 14 лет).

Анализируя полученные результаты, обращает на себя внимание отсутствие существенных колебаний в сроке наступления менархе у обследуемых пациенток,

в том числе при сравнении со средним возрастом наступления менархе у здоровых пациенток в популяции (Рисунок 2).

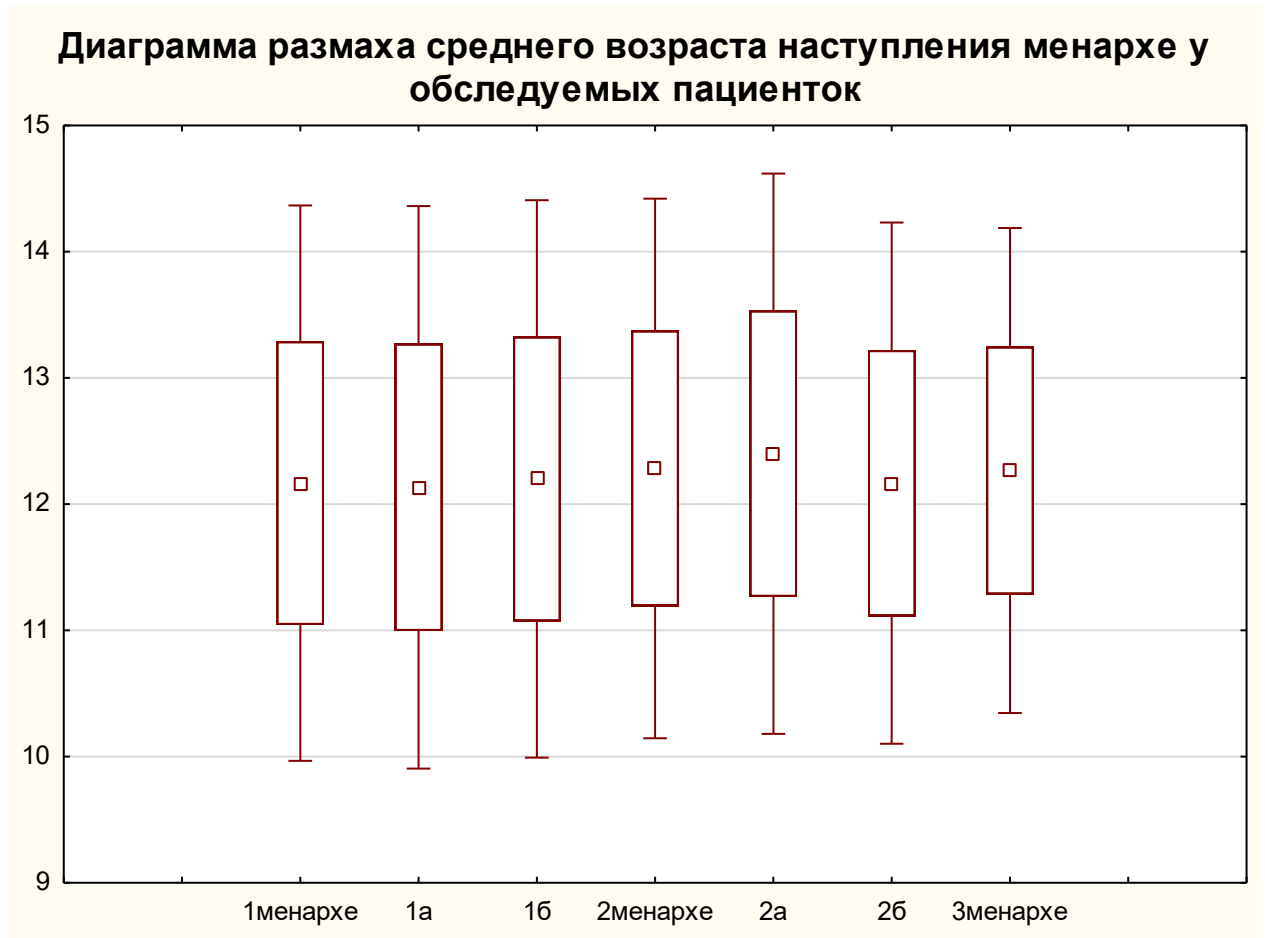


Рисунок 2 – Средний возраст наступления менархе у пациенток в разных группах

Продолжительность менструации и длительность менструального цикла составила в 1-й группе $4,3 \pm 1,0$ дней (от 3 до 6 дней) и $28,4 \pm 2,7$ дней (от 24 до 34 дней) соответственно, у пациенток 2-й группы: $4,3 \pm 1,0$ дней (от 3 до 6 дней) и $28,7 \pm 2,6$ дней (от 24 до 34 дней) соответственно, и у пациенток 3-й группы: $4,3 \pm 0,9$ дней (от 3 до 6 дней) и $28,5 \pm 1,8$ дней (от 26 до 32 дней) соответственно (Рисунок 3). То есть все представленные результаты сопоставимы и отсутствуют отклонения от нормативных значений при сравнении с данными в популяции.

При сборе анамнеза также было выявлено, что обильные менструации отмечались у 7 пациенток 1А группы (23,3%), у 12 пациенток 1Б группы (40%), у 5 пациенток 2А группы (16,7%), у 8 пациенток 2Б группы (26,7%), и у 8 пациенток 3-й группы (26,7%) (Рисунок 4). Значимых отличий выявлено не было, за исклю-

чением группы 1Б, в которой на обильные менструации пациентки жаловались достоверно чаще по сравнению с группой 2А.

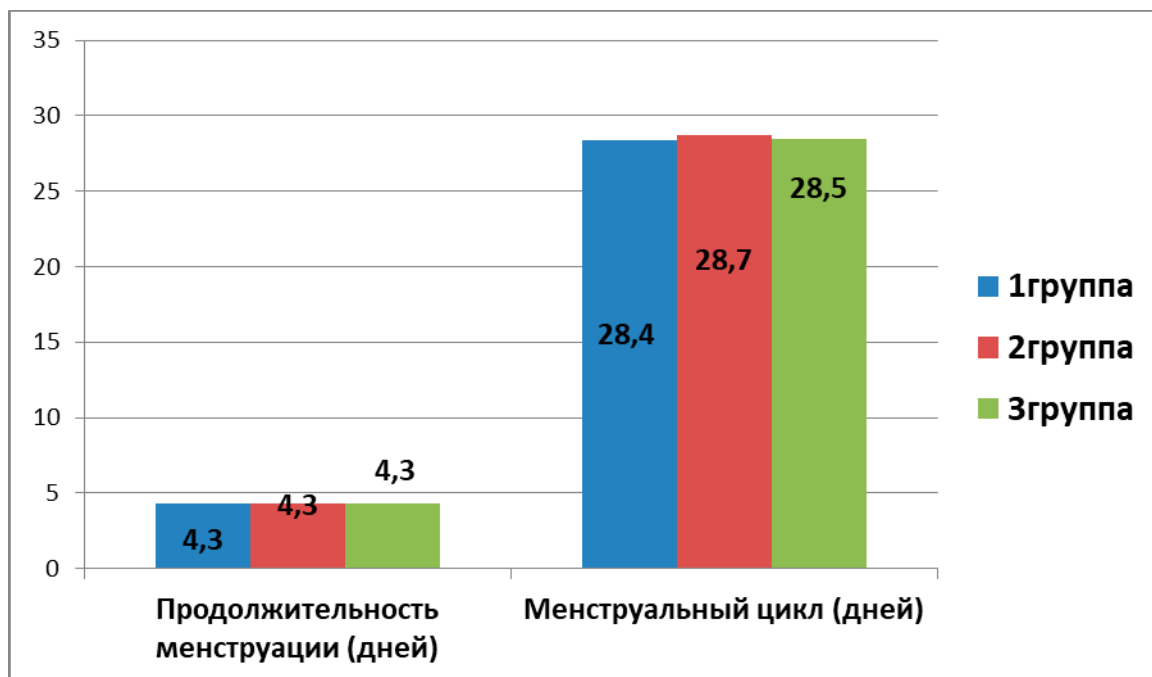
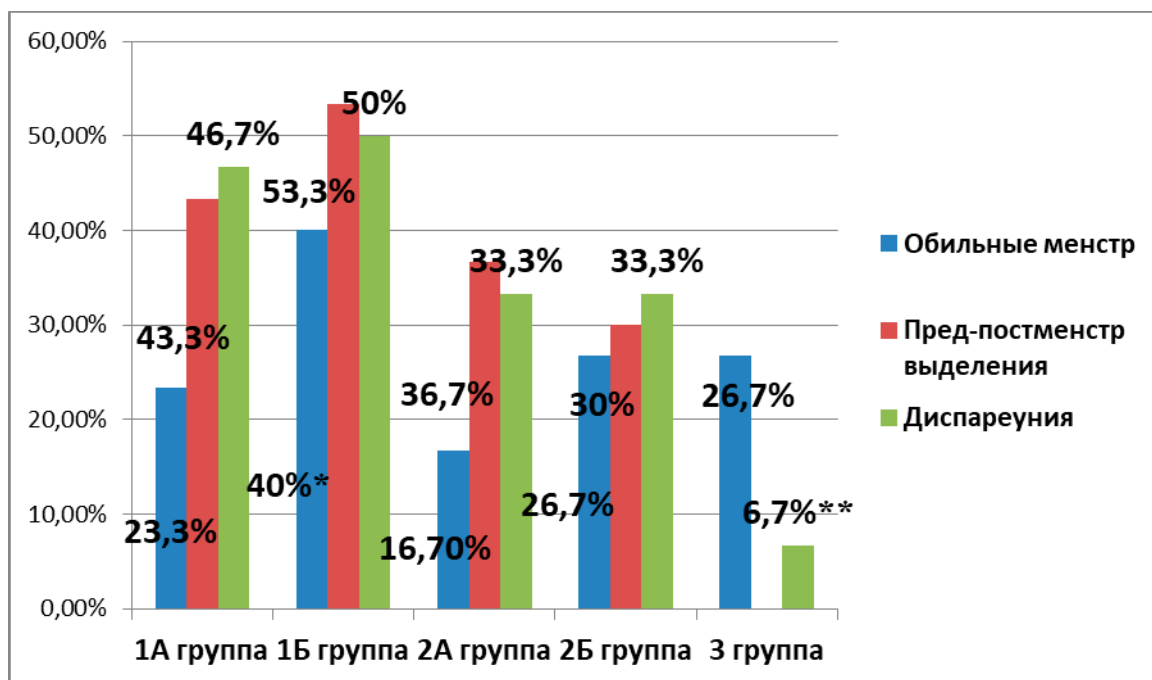


Рисунок 3 – Характер менструальной функции у обследуемых пациенток



Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с тем же признаком группы 2А; ** – $p < 0,05$ по сравнению с тем же признаком в остальных группах

Рисунок 4 – Особенности менструальной функции у обследуемых пациенток

Жалобы на пред- и постменструальные кровяные выделения предъявляли 13 пациенток 1А группы (43,3%), 16 пациенток 1Б группы (53,3%), у 11 пациенток

2А группы (36,7%), 9 пациенток 2Б группы (30%). Надо отметить, что пациентки 3-й группы подобных жалоб не предъявляли (Рисунок 4).

Диспареуния отмечалась у 14 пациенток 1А группы (46,7%), у 15 пациенток 1Б группы (50%), у 10 пациенток 2А группы (33,3%), также у 10 пациенток 2Б группы (33,3%) и у 2 пациенток 3-й группы (6,7%) (Рисунок 4). Надо отметить, что у пациенток 3-й группы достоверно реже встречались жалобы на боли во время полового акта.

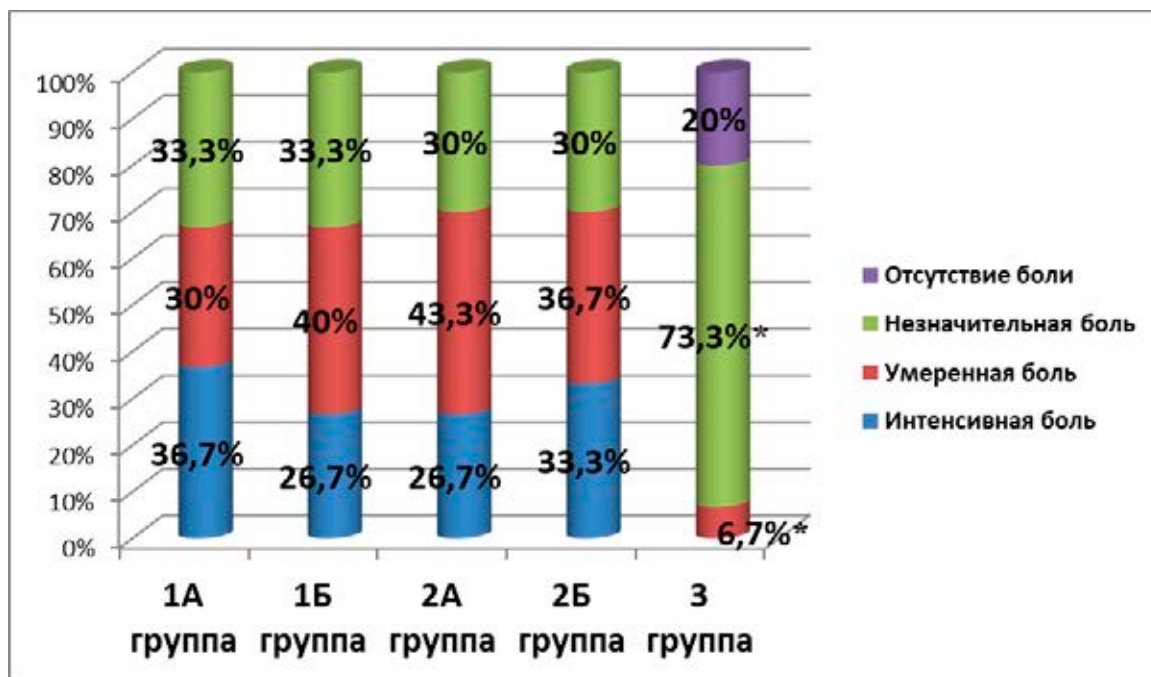
В нашем исследовании все женщины отмечали болевой синдром при менструации той или иной степени выраженности (Рисунок 5). Так, у 11 пациенток 1А группы (36,7%) отмечались боли сильной степени, у 9 пациенток (30%) – умеренной степени, и у 10 (33,3%) – незначительная болезненность при менструации. Среднее значение боли по шкале ВАШ в 1А группе было равно $5 \pm 2,1$ (от 1 до 8).

В 1Б группе на интенсивные боли при менструации жаловались 8 пациенток (26,7%), на боли умеренной степени выраженности – 12 пациенток (40%), и на незначительные боли жаловались 10 пациенток (33,3%). Среднее значение боли по шкале ВАШ в 1Б группе было равно $4,8 \pm 1,9$ (от 2 до 8) (Рисунок 5).

Во 2А группе на интенсивные боли жаловались 8 пациенток (26,7%), на боли умеренной интенсивности – 13 пациенток (43,3%), на незначительные боли 9 пациенток (30%). Среднее значение боли по шкале ВАШ во 2А группе было равно $4,8 \pm 1,8$ (от 2 до 8) (Рисунок 5).

Во 2Б группе у 10 пациенток (33,3%) отмечались боли сильной степени, у 11 пациенток (36,7%) – боли умеренной степени, и у 9 (30%) – незначительная болезненность при менструации. Среднее значение боли по шкале ВАШ во 2Б группе было равно $4,9 \pm 1,8$ (от 2 до 8) (Рисунок 5).

В 3-й группе у 6 пациенток (20%) отсутствовали боли при менструации, у 22 пациентки (73,3%) отмечалась незначительная болезненность при менструации, и 2 пациентки (6,7%) жаловались на умеренные боли при менструации. Среднее значение боли по шкале ВАШ в 3-й группе было равно $1,8 \pm 1,3$ (от 0 до 5) (Рисунок 5).



Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с тем же признаком в остальных группах

Рисунок 5 – Характер боли при менструации у пациенток в разных группах

По результатам изучения интенсивности болевого синдрома при менструации оказалось, что у всех обследуемых пациенток с аденомиозом присутствуют боли. У здоровых женщин контрольной группы, кроме 20%, также присутствовал болевой синдром, но выраженность его сильно отличалась от распределения интенсивности у пациенток 1-й и 2-й группы. Так интенсивные боли пациенток контрольной группы вообще не беспокоили. В основном, жалобы были на незначительные боли, причем частота была достоверно выше по сравнению с частотой встречаемости незначительного болевого синдрома у пациенток 1-й и 2-й группы. Умеренной интенсивности боли также встречались достоверно реже у пациенток контрольной группы.

При высчитывании специфичности и чувствительности каждого из вышеперечисленных симптомов были получены следующие результаты (Таблица 2).

То есть жалобы пациентки на обильные менструации будут указывать на наличие у нее аденомиоза в 56,1%. Наиболее чувствительным из перечисленных симптомов является наличие пред- и постменструальных кровяных выделений (74,1%) и боли при менструации разной степени выраженности (75,2%).

Надо отметить, что совсем другие цифры были получены при высчитывании специфичности данных симптомов. То есть при отсутствии интенсивной и

умеренной боли при менструации в 92,7% случаев у пациентки будет отсутствовать аденомиоз.

Таблица 2 – Специфичность и чувствительность симптомов у обследуемых пациенток

<i>Симптомы</i>	<i>Чувствительность</i>	<i>Специфичность</i>	<i>Относительный риск (RR)</i>
Обильные менструации	56,1%	94,6%	1,6 (95%-й ДИ 0,7–3,8)
Пред- и постменструальные кровяные выделения	<u>74,1%</u>	95,2%	10,0 (95%-й ДИ 2,6–38,4)
Диспареуния	63,6%	97,3%	6,1 (95%-й ДИ 1,6–23,8)
Боли при менструации (интенсивные, умеренные)	<u>75,2%</u>	92,7%	6,8 (95%-й ДИ 2,3–20,1)

При высчитывании относительного риска (RR) можно заметить, что наличие обильных менструаций не является определяющим в постановке диагноза аденомиоз в отличии от пред- и постменструальных кровяных выделений, где $RR = 10$, диспареунии и болевого синдрома при менструации, где RR достигает 6,1 и 6,8 соответственно.

При дальнейшем сборе анамнеза было выявлено, что у 5 пациенток 1-й группы (8,3%) (3 пациентки из 1А группы (10%), и 2 пациентки из 1Б группы (6,7%)) были в анамнезе по 1 беременности, которые закончились родами. Во время беременности 2 пациентки из 5 (40%) были госпитализированы в I и II триместрах в связи с угрозой прерывания беременности, и у 1 пациентки, из выше-описанных 2, роды осложнились слабостью родовой деятельности, по поводу чего было произведено оперативное родоразрешение (2 пациентки из 2А группы).

У 7 пациенток 1-й группы (11,7%) (4 пациентки из 1А группы (13,3%), и 3 пациентки из 1Б группы (10%)) в анамнезе беременности закончились неразвивающейся беременностью на малом сроке беременности. Данным пациенткам проводилось индуцированное медикаментозное прерывание беременности (5 пациенткам из 7 (71,4%) или вакуумная аспирация содержимого полости матки без осложнений 2 пациенткам из 7 (28,6%). Причем в 1А группе медикаментозное прерывание проводилось 3 пациенткам из 4 (75%), в 1Б группе – 2 пациенткам из

3 (66,7%). Вакуумная аспирация содержимого полости матки проводилась 1 пациентке из 4 (25%) в 1А группе, и 1 пациентке из 3 (33,3%) в 1Б группе.

У 3 пациенток 1-й группы (5%) в анамнезе был произведен медикаментозный аборт по желанию женщин на малом сроке беременности, без осложнений. У 2 пациенток из 1А группы (6,7%), и у 1 пациентки из 1Б группы (3,3%).

Таким образом, в 1-й группе пациенток к моменту начала исследования у 45 пациенток (75%) было первичное бесплодие, у 15 пациенток 1-й группы (25%) – вторичное бесплодие ($RR = 3,0 \pm 0,24$ (95%-й ДИ 1,9–4,8)). Причем первичное бесплодие было у 21 пациентки 1А группы (70%), и у 24 пациенток 1Б группы (80%). Вторичное бесплодие у 9 пациенток 1А группы (30%), и у 6 пациенток 1Б группы (20%) (Рисунок 6) ($RR = 0,88 \pm 0,2$ (95%-й ДИ 0,65–1,8)). То есть обращает на себя внимание тот факт, что первичное бесплодие встречается в 3 раза чаще у пациенток, чем вторичное. Встречаемость первичного и вторичного бесплодия в подгруппах 1-й группы сопоставима.

При сборе анамнеза у пациенток 2-й группы было выявлено, что у 4 пациенток 2-й группы (6,7%) (3 пациентки из 2А группы (10%), и 1 пациентки из 2Б группы (3,3%)) были в анамнезе по 1 беременности, которые закончились родами. Во время беременности 2 пациентки из 4 (50%) были госпитализированы в I и II триместрах в связи с угрозой прерывания беременности, и у данных 2 пациенток роды осложнились слабостью родовой деятельности, по поводу чего было произведено оперативное родоразрешение (1 пациентка из 2А группы, 1 пациентка из 2Б группы).

У 6 пациенток 2-й группы (10%) (4 пациентки из 2А группы (13,3%), и 2 пациентки из 2Б группы (6,7%)) в анамнезе беременности закончились неразвивающейся беременностью на малом сроке беременности. Данным пациенткам проводилось индуцированное медикаментозное прерывание данной беременности (4 пациенткам из 6 (66,7%)) или вакуумная аспирация содержимого полости матки (2 пациенткам из 6 (33,3%)), без осложнений. Причем во 2А группе индуцированное медикаментозное прерывание проводилось 3 пациенткам из 4 (75%), во 2Б группе – 1 пациентке из 2 (50%). Вакуумная аспирация содержимого полости

матки проводилась 1 пациентке из 4 (25%) во 2А группе, и 1 пациентке из 2 (50%) во 2Б группе.

У 2 пациенток 2-й группы (3,3%) в анамнезе был произведен медикаментозный аборт по желанию женщин на малом сроке беременности, без осложнений (2 пациентки из 2А группы (6,7%)).

Таким образом, во 2-й группе пациенток к моменту начала исследования у 48 пациенток (80%) было первичное бесплодие, у 12 пациенток 2-й группы (20%) – вторичное бесплодие ($RR = 4,0 \pm 0,27$ (95%-й ДИ 2,4–6,7)). Причем первичное бесплодие было у 21 пациентки 2А группы (70%), и у 27 пациенток 2Б группы (90%). Вторичное бесплодие у 9 пациенток 2А группы (30%), и у 3 пациенток 2 Б группы (10%) (Рисунок 6) ($RR = 0,78 \pm 0,13$ (95%-й ДИ 0,6–1,0)). То есть, в данной группе отмечается такая же тенденция, как и в 1-й группе, что первичное бесплодие встречается в 4 раза чаще, чем вторичное. Встречаемость первичного и вторичного бесплодия в подгруппах 2-й группы сопоставима.

У 6 пациенток (20%) 3-й группы были в анамнезе по 1 беременности, которые закончились родами. Причем 2 пациентки из 6 (33,3%) были госпитализированы в I триместре в связи с угрозой прерывания беременности (Рисунок 6).

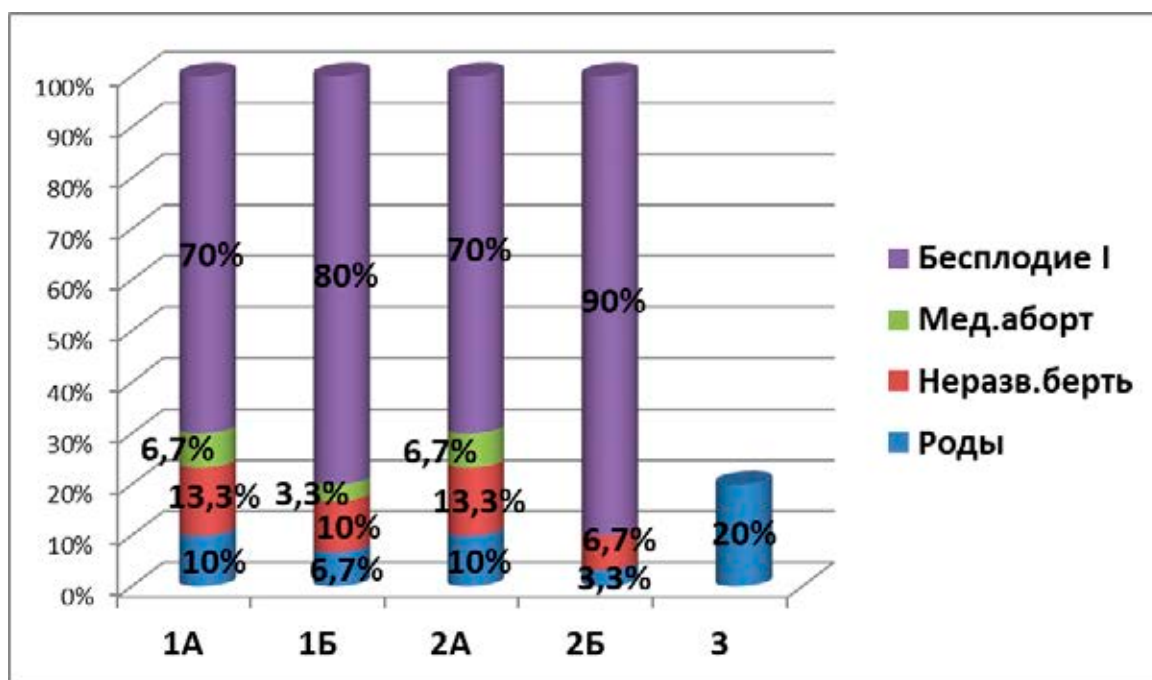


Рисунок 6 – Особенности репродуктивной функции у обследуемых пациенток в разных группах

По длительности течения первичного и вторичного бесплодия на момент начала исследования данные были представлены следующим образом (Рисунок 7). У пациенток 1-й группы длительность бесплодия составила $4,7 \pm 1,1$ лет (от 3 до 7 лет), причем в 1А группе $4,8 \pm 1,1$ лет (от 3 до 7 лет), в 1Б группе – $4,7 \pm 1,2$ лет (от 3 до 7 лет).

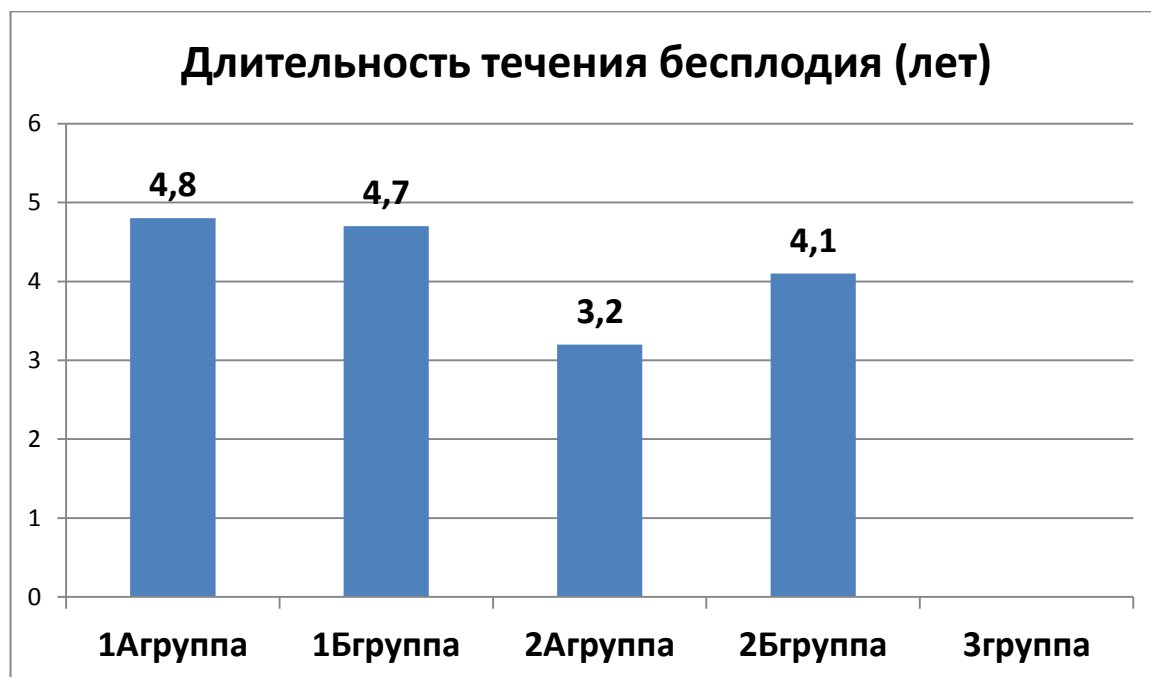


Рисунок 7 – Длительность течения бесплодия на момент начала исследования у обследуемых пациенток

У пациенток 2-й группы длительность бесплодия на момент начала исследования составила $3,7 \pm 1,0$ лет (от 2 до 5 лет), причем во 2А группе – $3,2 \pm 0,9$ лет (от 2 до 5 лет), во 2Б группе – $4,1 \pm 0,9$ лет (от 2 до 5 лет).

У пациенток 3-й группы бесплодие отмечено не было.

Анализируя полученные данные, обращает на себя внимание менее продолжительное по времени бесплодие у пациенток 2-й группы, что, возможно, и явилось причиной отсутствия показаний для оперативного лечения или нежеланием пациенток быть подвергнутыми хирургическому вмешательству.

При сборе гинекологического анамнеза значимых отличий у пациенток обследуемых групп выявлено не было (Таблица 3). Так миома матки с интерстициальным и интерстициально-субсерозным расположением миоматозных узлов до 3 см, не требующая оперативного лечения, наблюдалась у 13 пациентки 1-й группы

(21,7%), у 8 пациенток 2-й группы (13,3%), у 2 пациенток 3-й группы (6,7%). У 5 пациенток 1-й группы (8,3%) в анамнезе был хронический двусторонний сальпингоофорит, во 2-й группе данное заболевание наблюдалось у 2 пациенток (3,3%), в 3-й группе у 1 пациентки (3,3%).

Таблица 3 – Частота гинекологической патологии у обследуемых пациенток

<i>Гинекологическая патология</i>	<i>1-я группа, N = 60</i>	<i>2-я группа, N = 60</i>	<i>3-я группа, N = 30</i>
Аденомиоз 2-й степени	32 (53,3%)*	37 (61,7%)*	—
Аденомиоз 3-й степени	28 (46,7%)*	23 (38,3%)*	—
Первичное бесплодие	45 (75%)*	48 (80%)*	—
Вторичное бесплодие	15 (25%)*	12 (20%)*	—
Лапароскопия, ХСС, гистероскопия	60 (100%)*	—	—
Миома матки	13 (21,7%)	8 (13,3%)	2 (6,7%)
Хр. двуст. сальпингоофорит	5 (8,3%)	2 (3,3%)	1 (3,3%)
<i>Примечание. * – p < 0,05 в сравнении с 3-й группой (группа контроля)</i>			

Как было сказано, в основную группу и группу сравнения были включены пациентки с аденомиозом (120 пациенток из 150 (80%)), в 3-й группе у пациенток данной патологии выявлено не было (20%).

Аденомиоз 2-й степени распространения был обнаружен у 32 пациенток 1-й группы (53,3%), причем у 15 пациенток 1А группы (50%), и у 17 пациенток 1Б группы (56,7%). Также аденомиоз 2-й степени был обнаружен у 37 пациенток 2-й группы (61,7%), причем у 19 пациенток 2А группы (63,3%), и у 18 пациенток 2Б группы (60%).

Аденомиоз 3-й степени распространения был обнаружен у 28 пациенток 1-й группы (46,7%), причем у 15 пациенток 1А группы (50%), и у 13 пациенток 1Б группы (43,3%). Во 2-й группе аденомиоз 3-й степени распространения был обнаружен у 23 пациенток (38,3%), причем у 11 пациенток 2А группы (36,7%), и у 12 пациенток 2Б группы (40%).

То есть достоверных отличий по наличию гинекологической патологии у пациенток 1-й и 2-й групп выявлено не было (таблица 3).

Некоторым пациенткам проводилось оперативное вмешательство в объеме лапароскопии, коагуляции эндометриоидных очагов тазовой брюшины, хромосальпингоскопии, гистероскопии, взятие цуг-биопсии эндометрия для исключения органической патологии и трубно-перитонеального фактора бесплодия. Оперативному вмешательству были подвергнуты пациентки, которые составили 1-ю группу – 60 (40%).

Анализируя результаты, полученные в ходе обработки анамнеза пациенток по гинекологической патологии, представленной в таблице 2, обращает на себя внимание то, что в 1-й группе частота встречаемости миомы матки и аденомиоза 3-й степени распространения выше по сравнению со 2-й группой (но не достоверно), что можно объяснить тем, что в данной группе длительность течения бесплодия больше (Рисунок 7), также имелись показания для проведения оперативного вмешательства.

По наличию сопутствующей патологии и экстрагенитальных заболеваний у пациенток обследуемых групп выраженных отличий не было.

При проведении гинекологического осмотра значительных патологических изменений выявлено не было, и пациентки 1-й и 2-й групп были сопоставимы по результатам данного обследования. Обращало на себя внимание то, что при двуручном абдоминально-влагалищном исследовании ц отмечалось увеличение размеров матки от незначительного до 7–8 недель условной беременности в зависимости от наличия гинекологической патологии.

2.2 Методы исследования

Клинический метод включал анамнестические и катamnестические данные. Опрос больных начинали с подробного выяснения жалоб и характерных симптомов заболевания. В связи с тем, что одним из основных проявлений аденомиоза является болевой синдром, с целью оценки степени выраженности боли использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), Visual Analogue Scale (VAS).

Шкалы оценки боли предназначены для определения ее интенсивности, а также позволяют оценить субъективные болевые ощущения, которые испытывает па-

циент в момент исследования (Huskisson E. C., 1974). Пациентку просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая – «худшая боль, какую можно себе представить». Как правило, используется бумажная, картонная или пластмассовая линейка длиной 10 см (Huskisson E. C., 1974). К преимуществам этой шкалы относятся ее простота и удобство.

При клиническом обследовании оценивали состояние кожных покровов и слизистых оболочек, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, нервной системы, эмоционально-психическое состояние.

В процессе работы были использованы традиционные методы клинического обследования – клинический анализ крови и мочи, изучение биохимических параметров крови, отражающих функцию печени и почек, коагулограмма, изучение особенностей электрокардиограммы, рентгеноскопия органов грудной клетки. Микроскопическое исследование мазка содержимого влагалища, цервикального канала и мочеиспускательного канала, цитологическое исследование соскобов с поверхности шейки матки и цервикального канала по Папаниколау. При наличии показаний осуществляли консультации больных необходимыми специалистами [43].

При исследовании гормонального статуса определяли уровни гормонов на 2–5-й дни менструального цикла: лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий (ФСГ), Антимюллеров гормон (АМГ), пролактин, эстрадиол, 17ОН-прогестерон, свободный тестостерон, и на 22-23-й дни менструального цикла – прогестерон. Анализы проводили в лаборатории VIP-клиники г. Махачкалы (ген. директор Гамзаев К. А.).

При определении уровней гормонов были использованы диагностические системы Architect system, ABBOT, США, хемилюминисцентный иммуноанализ на автоматическом анализаторе «Architect»; диагностические системы DSL, США, иммуноферментный анализ; автоматический анализатор «ImmulaIt 2000», SIEMENS. Для проведения сравнительного анализа использовали нормативные значения, представленные в Таблице 4.

Таблица 4 – Нормативные значения концентрации гормонов в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста

<i>Гормоны</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Единицы измерений</i>
ЛГ	2,12–10,89	мМЕ/мл
ФСГ	3,85–8,78	мМЕ/мл
E2	99,1–448	пмоль/л
АМГ	0,17–7,37	нг/мл
Пролактин	70,81–556,460	мМЕ/мл
Тестостерон свободный	до 2,85	пг/мл
17ОНпрогестерон	0,1–0,8	нг/мл
Прогестерон	16,4–59,01	нмоль/л

Для уточнения характера различных патологических процессов со стороны органов малого таза выполняли ультразвуковое исследование трансвагинальным (3,8–9,3 МГц) и абдоминальным датчиками (2–5 МГц). Использовали аппарат «Voluson P8».

Дополнительное использование цветового доплера при трансвагинальном ультразвуковом исследовании обеспечивает визуализацию и оценку параметров кровотока даже в небольших интраовариальных и внутриматочных сосудах, что позволяет выявить физиологические и патологические изменения в матке и яичниках. Кровообращение в матке обеспечивается в большей степени за счет притока крови по маточным артериям [61]. Оценка характера кровотока в крупных сосудах не представляет затруднений. При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) сигналы от основных стволов маточных артерий определяются латерально от места соединения шейки и тела матки. С целью унификации полученных данных при проведении доплерометрии высчитывают индекс резистентности (ИР (IR) = (S-D)/S). Величины показателей сосудистого сопротивления кровотоку в маточных артериях зависят от возраста, фазы менструального цикла, от сопутствующей патологии [61, 72]. Нормативные показатели ИР в маточных артериях представлены в Таблице 5. В связи с тем, что существенной разницы между пока-

зателями ИР в правой и левой МА нет, в ходе исследования мы высчитывали среднее значение ИР с обеих сторон.

Таблица 5 – Нормативные показатели ИР в маточных артериях в разные возрастные периоды (Озерская И. А.)

<i>Фаза менструального цикла и длительность постменопаузы</i>	<i>ИР в правой МА</i>	<i>ИР в левой МА</i>
Ранняя пролиферативная	0,87±0,07	0,87±0,07
Поздняя пролиферативная	0,87±0,08	0,88±0,09
Овуляторный цикл	0,84±0,06	0,85±0,06
Ановуляторный цикл	0,87±0,09	0,86±0,07
Перименопауза	0,89±0,07	0,89±0,09
Менопауза от 2 до 5 лет	0,89±0,09	0,9±0,08
Менопауза от 5 до 10 лет	0,92±0,08	0,95±0,07
Менопауза > 10 лет	0,92±0,08	0,95±0,08

В ходе исследования мы пациенткам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) малого таза. На сегодняшний день МРТ является одним из основных и наиболее информативным методом визуализации матки, яичников и маточных труб. Данный метод мы использовали для более точного определения толщины переходной зоны в матке. Для проведения МРТ малого таза использовали МРТ аппарат WR4SOW GEM, мощностью 1,5 тесла.

2.3 Методы статистического анализа

Для статистической обработки результатов настоящего исследования использовали персональный компьютер HP 250 G3 Notebook PC. Все анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные подвергнуты тщательному анализу. Данные проведенных исследований обрабатывали с использованием статистических пакетов Statistica версия 13.3 с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Хранение информации проводилась с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 2010, Microsoft Word 2010 с использованием стандартных пакетов программ.

Для математической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики, с вычислением для каждого количественного параметра среднего значения (M), стандартного отклонения (m), медианы (Me), минимального и максимального значения параметров. При анализе качественных данных определена частота (%). При проверке гипотез для сравнения выборок применяли t -критерий Стьюдента для парных независимых выборок. Доверительные интервалы для средних значений параметров внутри групп, обследуемых вычислялись с достоверностью 95%. Достоверность различия средних величин между группами также составила 95%. Статистически значимыми считаются отличия при $P < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $P < 0,01$ (99%-й уровень значимости). При анализе различий по качественным признакам использовался непараметрический критерий хи-квадрат (Пирсона). В некоторых случаях, продиктованных типом распределения исследуемых величин, достоверность различий оценивали методами непараметрической статистики, среди них: Вилксона – Манна – Уитни – критерий в средних тенденциях для независимых выборок и несвязных совокупностей. Для выявления связи между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R).

Глава 3. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

3.1. Результаты гормонального обследования пациенток

У обследуемых пациенток в ходе данного исследования проводилось лабораторное определение уровней следующих гормонов на 2-3-й дни менструального цикла: ЛГ, ФСГ, Эстрадиола, АМГ, Пролактина, Тестостерона, 17ОН-прогестерона. И на 22-23-й дни менструального цикла определение уровня Прогестерона. Результаты лабораторного обследования пациенток представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Уровень гормонов в крови у обследуемых пациенток

<i>Гормоны</i>	<i>1А группа</i>	<i>1Б группа</i>	<i>2А группа</i>	<i>2Б группа</i>	<i>3-я группа</i>
ЛГ. 2,12–10,89 мМЕ/мл	7,6±1,4	7,1±1,2	6,1±1,4	5,7±1,5	5,0±1,1
ФСГ. 3,85– 8,78 мМЕ/мл	7,3±1,2	8,0±1,2	5,5±1,2	5,6±0,9	5,3±0,8
Е2 (Эстрадиол) 99,1–47,862 пмоль/л	546,2±27,6*	527,4±30,4*	449,3±24,5*	424,6±18,2*	226,8±32,7
АМГ. 0,17–7,37 нг/мл	4,4±1,2	4,2±1,1	5,2±1,0	5,1±1,1	5,5±0,8
Пролактин. 70,81–566,460 мМЕ/мл	499,7±26,8*	465,4±22,6*	387,9±31,2	402,5±25,3	398,3±17,6
Тестостерон св. 0–2,85 нг/мл	1,4±0,4	1,5±0,3	0,8±0,5	1,2±0,4	0,7±0,3
17О Нпрогестерон. 0,1–0,8 нг/мл	0,5±0,2	0,6±0,3	0,5±0,3	0,7±0,2	0,6±0,2
Прогестерон. 16,4–59,02 нмоль/л	18,2±1,3*	23,1±3,1*	25,3±2,8*	21,5±1,7*	37,6±3,4
<i>Примечание.</i> * – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой (группа контроля)					

У пациенток 1А группы уровень ЛГ колебался от 5,4 до 10,2 мМЕ/мл, у пациентов 1Б группы от 4,6 до 9,7 мМЕ/мл, у пациенток 2А группы от 3,8 до 9,0 мМЕ/мл, во 2Б группе от 3,4 до 9,2 мМЕ/мл, и у пациенток 3-й группы – от 3,5 до 7,2 мМЕ/мл.

Уровень ФСГ в 1А группе был от 5,4 до 11,2 мМЕ/мл, в 1Б группе от 5,6 до 10,2 мМЕ/мл, у пациенток 2А группы уровень ФСГ колебался от 3,6 до 8,3 мМЕ/мл, во 2Б группе – от 3,6 до 8,2 мМЕ/мл, у пациенток 3-й группы – от 3,6 до 7,2 мМЕ/мл.

Уровень АМГ в 1А группе колебался от 2,4 до 6,5 нг/мл, в 1Б группе от 2,4 до 6,8 нг/мл, у пациенток 2А группы уровень АМГ колебался также от 2,3 до 6,5 нг/мл, во 2Б группе – от 2,8 до 6,7 нг/мл, у пациенток 3-й группы – от 3,6 до 7,1 нг/мл.

Анализируя полученные данные, обращает на себя внимание более высокие цифры ФСГ и ЛГ у пациенток с эндометриозом по сравнению с группой контроля, однако данные не достоверные.

Уровень эстрадиола у пациенток с аденомиозом достоверно выше по сравнению с группой контроля. Также отмечается достоверное повышение уровня пролактина у пациенток 1-й группы по сравнению с группой контроля, несмотря на то, что все показатели в пределах нормативных значений.

Уровень прогестерона достоверно ниже у пациенток с аденомиозом, что косвенно указывает на недостаточность второй фазы менструального цикла, при этом нарушений процесса овуляции отмечено не было (по данным тестов функциональной диагностики и мониторингу фолликулогенеза).

У пациенток обследуемых групп результаты остальных гормонов (тестостерон, 17ОНпрогестерон) были сопоставимы, без значимых колебаний значений.

3.2 Результаты инструментальных методов обследования пациенток

В ходе обследования пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза. Помимо ранее представленной патологии (Таблица 2), а именно миома матки и аденомиоз, другой органической патологии выявлено не было. Для проведения сравнительного анализа мы проводили измерение объема матки, вычисленного по формуле Brunn ((длина×ширина×высота)×0,457). Были получены следующие результаты, представленные на Рисунке 8.

Средний объем матки у пациенток 1А группы был равен $82,1 \pm 11,6$ см³ и колебался от 64 до 105 см³, объем матки у пациенток 1Б группы – $80,8 \pm 11,5$ см³ (от 64 до 110 см³). Во 2А группе – $80,6 \pm 11,8$ см³ (от 66 до 105 см³), во 2Б группе – $77,4 \pm 10,7$ см³ (от 60 до 96 см³), у пациенток 3-й группы объем матки при УЗИ органов малого таза был равен $42,3 \pm 4,9$ см³, и колебался от 33 до 52 см³.



Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с 3 группой (группа контроля)

Рисунок 8 – Объем матки при УЗИ органов малого таза у пациенток различных групп

При проведении сравнительного анализа было выявлено достоверное увеличение объема матки у пациенток с аденомиозом по сравнению с контрольной группой здоровых пациенток.

Кроме того, мы проводили анализ, пытаясь выявить корреляционную связь между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ, степенью распространения аденомиоза, и объемом матки при УЗИ органов малого таза. Были получены результаты, свидетельствующие о том, что между данными показателями имеется высокая и весьма высокая положительная корреляционная связь (данные представлены в Таблице 7).

При проведении сравнительного анализа между длительностью бесплодия и объемом матки при УЗИ органов малого таза, степенью выраженности аденомиоза была выявлена слабая корреляционная связь или ее отсутствие.

В нашей работе ультразвуковой метод исследования органов малого таза мы дополнили проведением доплерометрии с последующей оценкой кривых скоростей кровотока, измерением индекса резистентности (ИР) в маточных артериях (МА).

Таблица 7 – Сравнительный анализ между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ, степенью распространения аденомиоза, и объемом матки при УЗИ органов малого таза у обследуемых пациенток

<i>Группы</i>	<i>Корреляционная связь между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ и степенью распространения аденомиоза</i>	<i>Корреляционная связь между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ и объемом матки при УЗИ органов малого таза</i>	<i>Корреляционная связь между степенью распространения аденомиоза и объемом матки при УЗИ органов малого таза</i>
1А	0,87**	0,87**	0,98*
1Б	0,98*	0,84**	0,86**
2А	0,9**	0,83**	0,89**
2Б	0,9**	0,79**	0,87**
3	—	0,08	—
<i>Примечание. ** – высокая корреляционная связь; * – весьма высокая корреляционная связь</i>			

Визуализацию маточных артерий проводили на уровне перешейка матки до вступления сосуда в миометрий. Частота визуализации маточных артерий у пациенток была 100%. Были получены следующие результаты, представленные в Таблице 8.

Таблица 8 – Результаты доплерометрии при проведении УЗИ органов малого таза у обследуемых пациенток

<i>Группы</i>	<i>ИР в маточных артериях</i>
1А	0,88±0,01
1Б	0,88±0,01
2А	0,88±0,01
2Б	0,89±0,01
3	0,90±0,01

По результатам доплерометрии значения ИР в маточных артериях у пациенток с аденомиозом 2-3-й степени оказался ниже по сравнению с контрольной группой здоровых женщин, однако данные не достоверны.

В ходе данной работы проводилось МРТ органов малого таза, при котором, помимо стандартных измерений, оценивали переходную зону.

Средние значения переходной зоны у пациенток 1А группы были равны $8,9 \pm 1,2$ мм и колебались от 6,8 до 11,2 мм, у пациенток 1Б группы данные значения были равны $8,7 \pm 1,1$ мм (от 6,8 до 11,6 мм). У пациенток 2А группы – $8,2 \pm 1,4$ мм (от 5,7 до 11,4 мм), во 2Б группе – $7,9 \pm 1,4$ мм (от 5,4 до 11,2 мм). У пациенток 3-й группы средние значения переходной зоны были равны $3,7 \pm 0,8$ мм (от 2,6 до 5,2 мм) (Рисунок 9).



Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой (группа контроля)

Рисунок 9 – Средние значения переходной зоны при МРТ органов малого таза у пациенток различных групп

Надо отметить, что при проведении сравнительного анализа между размерами переходной зоны, измеренной при УЗИ органов малого таза и при МРТ, была выявлена положительная высокая корреляционная связь 0,9, поэтому в дальнейшем, при необходимости измерения переходной зоны у пациенток при динамическом наблюдении мы использовали УЗИ органов малого таза и решили воздержаться от проведения повторного дорогостоящего исследования.

При дальнейшем проведении сравнительного анализа между степенью распространения аденомиоза, объемом матки и размерами переходной зоны у пациенток была выявлена положительная умеренная корреляционная связь (0,32) (Рисунок 10).

Корреляционный анализ между объемом матки и переходной зоной при УЗИ органов малого таза у пациенток с аденомиозом.

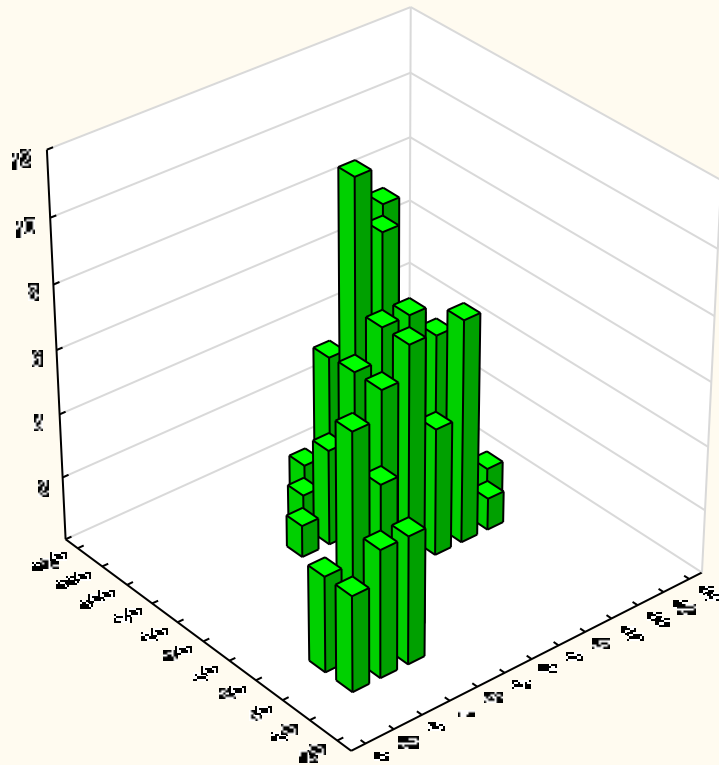


Рисунок 10 – Сравнительная характеристика между объемом матки и переходной зоной у пациенток с аденомиозом

При сравнении объема матки у здоровых пациенток с размерами переходной зоны была выявлена положительная высокая корреляционная связь (0,79) (Рисунок 11). То есть с увеличением объема матки и с увеличением распространенности аденомиоза переходная зона увеличивается, но не пропорционально.

3.3 Результаты, полученные после лечения пациенток и в ходе динамического наблюдения

Далее в ходе нашей работы за пациентками 1А группы (30 пациенток из 120 пациенток с аденомиозом (25%)) и пациентками 2А группы (также 30 пациенток из 120 с аденомиозом (25%)) проводили динамическое наблюдение в ожидании реализации репродуктивной функции в течение 1 года. Что касается пациенток остальных групп, то все пациентки 1Б группы (30 пациенток из 120 пациенток с аденомиозом (25%)) и все пациентки 2Б группы (также 30 пациенток из 120 пациенток с аденомиозом (25%)) принимали диеногест в течение 3 месяцев.

Корреляционный анализ между объемом матки и переходной зоной при УЗИ органов малого таза у здоровых пациенток.

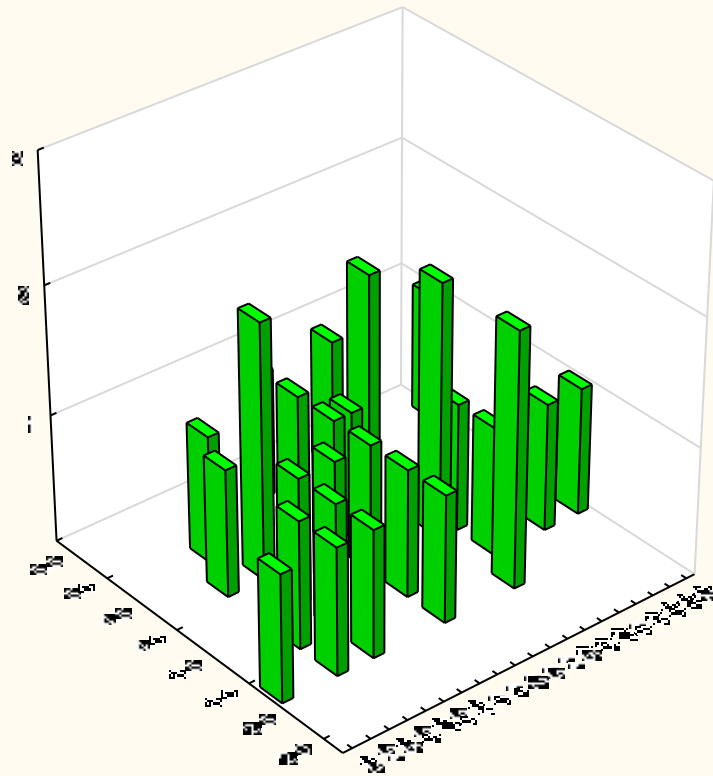


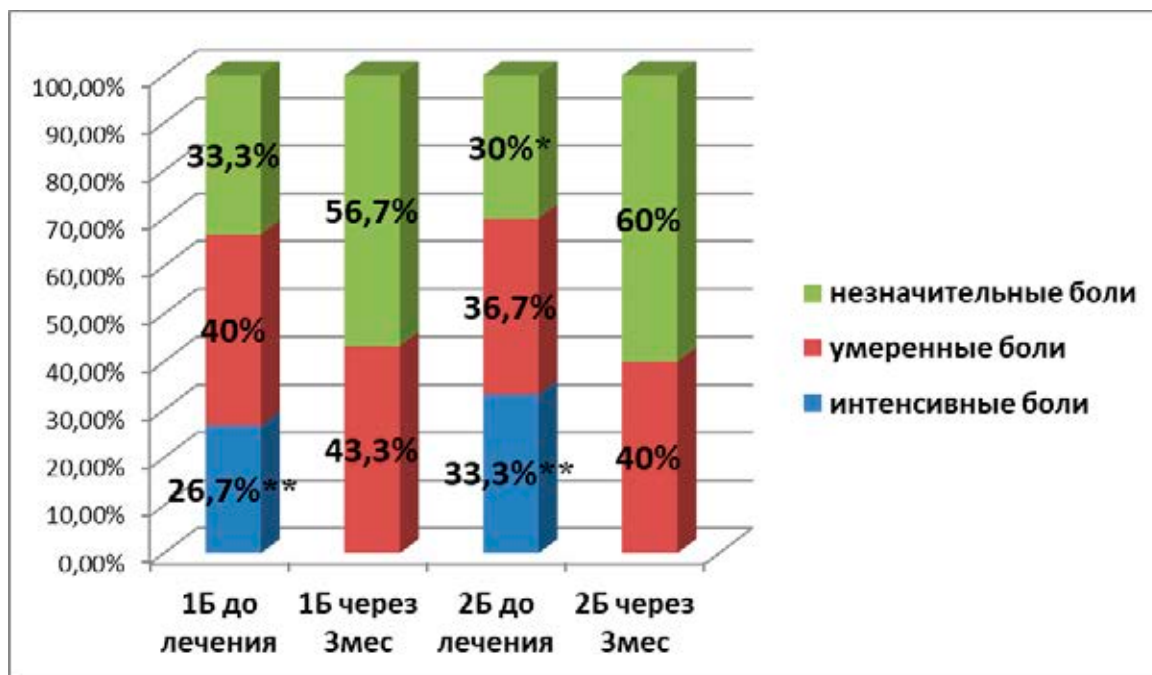
Рисунок 11 – Сравнительная характеристика между объемом матки и переходной зоной у здоровых пациенток контрольной группы

После 3 месяцев лечения проводили УЗИ органов малого таза, оценивали объем матки, размеры переходной зоны, ИР при доплерометрии, и решался вопрос о необходимости дальнейшего приема препарата. Те пациентки, у которых была незначительная положительная динамика на фоне лечения, которую мы оценивали по УЗ-признакам, продолжали принимать препарат еще в течение 3 месяцев, после чего повторно проводилось УЗИ органов малого таза с доплерометрией. Таким образом, препарат в течение 6 месяцев принимали 11 пациенток из 1Б группы (36,7%), и 9 пациенток из 2Б группы (30%).

После проведенного лечения за пациентками 1Б и 2Б групп также проводили динамическое наблюдение в течение 1 года в ожидании реализации репродуктивной функции.

Через 3 месяца исследования мы определяли повторно выраженность болевого синдрома у пациенток с использованием ВАШ. У пациенток 1А, 2А и 3-й

группы среднее значение ВАШ до начала исследования и через 3 месяца наблюдений практически не отличалось (Рисунок 12).



Примечание. * – $p < 0,05$ в сравнении с тем же признаком через 3 месяца; ** – $p < 0,05$ в сравнении с тем же признаком через 3 месяца

Рисунок 12 – Степень выраженности интенсивности боли с использованием ВАШ у пациенток до лечения и через 3 месяца лечения

Через 3 месяца приема диеногеста у пациенток 1Б группы незначительные боли были отмечены у 17 пациенток (56,7%), умеренные боли у 13 пациенток (43,3%), выраженные боли у пациенток в данной группе выявлены не было. Через 6 месяцев приема диеногеста у пациенток боли отсутствовали или были незначительной степени выраженности. Среднее значение ВАШ через 3 месяца лечения у пациенток 1Б группы было равно $3,0 \pm 1,7$ (от 0 до 6), через 6 месяцев – $1,4 \pm 1,2$ (от 0 до 3) (* – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) при сравнении с исходными данными в своей группе).

Через 3 месяца приема препарата у пациенток 2Б группы незначительные боли были отмечены у 18 пациенток (60%), умеренные боли у 12 пациенток (40%), выраженные боли у пациенток в данной группе выявлены не было. Через 6 месяцев у пациенток, принимающих диеногест в течение всего этого времени, боли отсутствовали или были незначительной степени выраженности. Среднее значение ВАШ через 3 месяца лечения у пациенток 2В группы было равно $3,2 \pm 1,7$

(от 0 до 6), через 6 месяцев – $1,7^* \pm 1,1$ (от 0 до 3) (* – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) при сравнении с исходными данными в своей группе). То есть, на фоне лечения диеногестом 2 мг в течение 3 и 6 месяцев отмечается достоверное снижение интенсивности болевых ощущений, при сравнении средних показателей по шкале ВАШ отмечаются также достоверные изменения при использовании критерия Вилкоксона в качестве непараметрического метода статистической обработки.

Всем пациенткам определяли повторно через 3 месяца уровни гормонов (ФСГ, ЛГ, Эстрадиола, АМГ) на 2-3-й дни менструального цикла. Были получены результаты, представленные в Таблице 9. Пациенткам, которые принимали диеногест в течение 6 месяцев, повторно определяли уровни данных гормонов и через 6 месяцев (Таблица 9).

Таблица 9 – Уровни гормонов в крови у обследуемых пациенток в начале исследования, через 3 и 6 месяцев наблюдения

<i>Гормоны</i>	<i>1А группа</i>	<i>1Б группа</i>	<i>2А группа</i>	<i>2Б группа</i>	<i>3-я группа</i>
ЛГ 2,12–10,89 мМЕ/мл	7,6 $\pm$ 1,4	7,1 $\pm$ 1,2	6,1 $\pm$ 1,4	5,7 $\pm$ 1,5	5,0 $\pm$ 1,1
ЛГ (через 3 мес) 2,12–10,89 мМЕ/мл	7,2 $\pm$ 1,1	6,6 $\pm$ 1,1	5,4 $\pm$ 1,2	5,3 $\pm$ 1,2	5,0 $\pm$ 1,1
ЛГ (через 6 мес) 2,12–10,89 мМЕ/мл		6,7 $\pm$ 1,4		5,3 $\pm$ 0,8	
ФСГ 3,85–8,78 мМЕ/мл	7,3 $\pm$ 1,2	8,0 $\pm$ 1,2	5,5 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 0,9	5,3 $\pm$ 0,8
ФСГ (через 3 мес) 3,85–8,78 мМЕ/мл	6,7 $\pm$ 0,9	6,8 $\pm$ 0,9	5,4 $\pm$ 0,9	5,3 $\pm$ 0,7	5,1 $\pm$ 0,7
ФСГ (через 6 мес) 3,85–8,78 мМЕ/мл		6,5 $\pm$ 1,1		5,5 $\pm$ 0,9	
АМГ 0,17–7,37 нг/мл	4,4 $\pm$ 1,2	4,2 $\pm$ 1,1	5,2 $\pm$ 1,0	5,1 $\pm$ 1,1	5,5 $\pm$ 0,8
АМГ (через 3 мес) 0,17–7,37 нг/мл	4,1 $\pm$ 1,1	4,3 $\pm$ 1,0	5,2 $\pm$ 0,7	5,5 $\pm$ 1,0	5,4 $\pm$ 0,7
АМГ (через 6 мес) 0,17–7,37 нг/мл		4,4 $\pm$ 1,1		5,6 $\pm$ 1,2	
Е2 (Эстрадиол) 99,1–447,862 пмоль/л	546,2$\pm$27,6*	527,4$\pm$30,4*	449,3$\pm$24,5*	424,6$\pm$18,2*	226,8 $\pm$ 32,7
Е2 (через 3 мес) 99,1–447,862 пмоль/л	521,6$\pm$23,7*	432,5$\pm$27,4 * **	454,8$\pm$26,6*	314,3$\pm$22,7 * **	214,6 $\pm$ 27,1
Е2 (через 6 мес) 99,1–447,862 пмоль/л		364,3$\pm$16,2** ***		264,7$\pm$18,6**	
<i>Примечание.</i> * – $p < 0,05$ в сравнении с 3-й группой (группа контроля). ** – $p < 0,05$ в сравнении с результатами в начале исследования. *** – $p < 0,05$ в сравнении с результатами, полученными через 3 мес.					

Уровни других гормонов (тестостерона, 17ОНпрогестерона) повторно мы не определяли, так как изначально они были в пределах нормы и принципиально не отличались от уровней гормонов контрольной группы. Уровень прогестерона мы также не определяли в связи с тем, что пациентки 1Б и 2Б групп принимали диеногест, и у них на фоне приема препарата не было регулярного менструального цикла.

Анализируя полученные данные, можно обратить внимание на то, что уровни ЛГ, ФСГ, АМГ принципиально не меняются у всех пациенток.

Что касается уровня эстрадиола, то достоверные изменения обнаруживаются у пациенток, которые принимали диеногест. Причем у пациенток 1Б группы уровень эстрадиола достоверно снизился через 3 месяца приема препарата и также достоверно снизился через 6 месяцев приема препарата по сравнению с предыдущими результатами.

У пациенток 2Б группы через 3 месяца приема диеногеста отмечалось достоверное снижение уровня эстрадиола, через 6 месяцев приема препарата отмечалось повторное снижение уровня эстрадиола, но при сравнении с предыдущими результатами не достоверно. Возможно, это связано с тем, что у пациенток 2Б группы изначально уровень эстрадиола был ниже, и наиболее выраженные изменения отмечались через 3 месяца лечения. Также надо отметить, что через 6 месяцев приема препарата у пациенток 2Б группы не отмечалось достоверной разницы между уровнями эстрадиола при сравнении с контрольной группой.

Через 3 месяца наблюдений всем пациенткам проводили УЗИ органов малого таза с целью динамического наблюдения за объемом матки, размерами переходной зоны, также для исключения наличия объемных образований яичников. Напомню, что в связи с тем, что в начале исследования нами была отмечена положительная высокая корреляционная связь между размерами переходной зоны, измеренной при УЗИ органов малого таза и МРТ, повторно последний метод исследования мы не проводили. Значимых отличий в изменении объема матки и переходной зоны у пациенток выявлено не было, исключение составили пациентки 1Б и 2Б групп, получавшие лечение диеногестом (Рисунок 13).

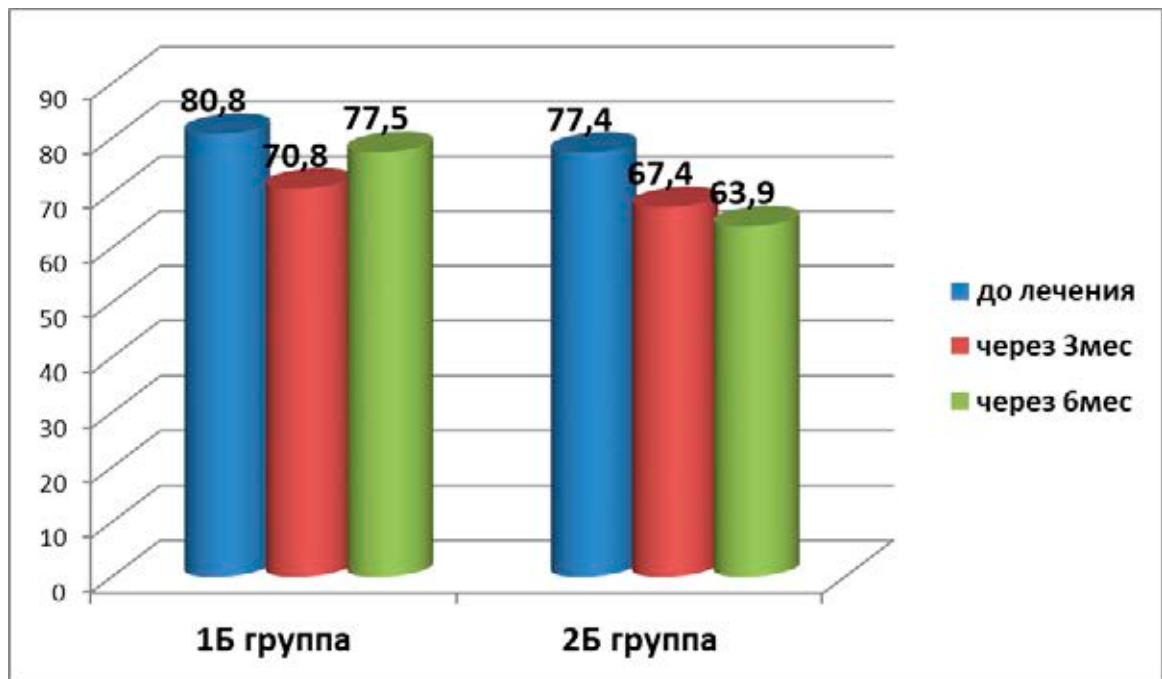


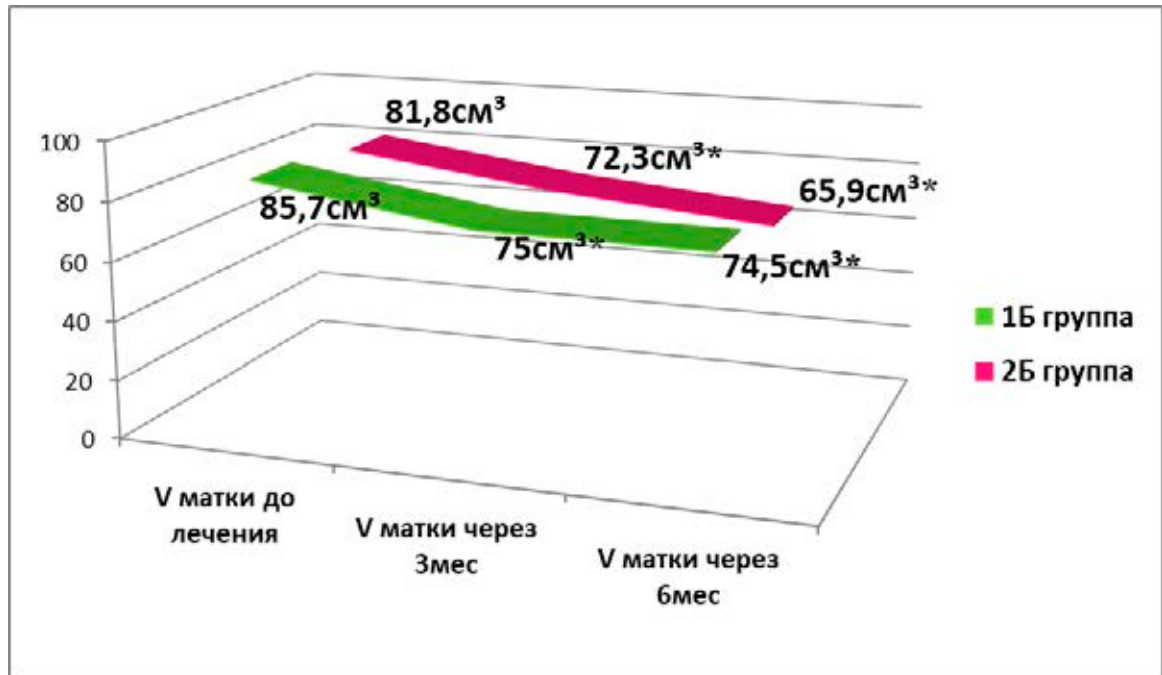
Рисунок 13 – Графическое изображение изменения объема матки при УЗИ органов малого таза на фоне лечения у пациенток 1Б и 2Б групп.

Средний объем матки у пациенток 1Б группы через 3 месяца был равен $70,8 \pm 9,4$ см³ и колебался от 56 до 87 см³, объем матки у пациенток 2Б группы – $67,4 \pm 9,6$ см³ (от 52 до 87 см³).

Пациенткам, которые продолжали лечение диеногестом в течение 6 месяцев, после окончания лечения также повторно проводили УЗИ органов малого таза. Средний объем матки у 11 пациенток 1Б группы (36,7%) через 6 месяцев был равен $77,5 \pm 6,5$ см³ и колебался от 64 до 86 см³, объем матки у 9 пациенток 2Б группы (30%) был равен $63,9 \pm 9,8$ см³ (от 52 до 80 см³) (Рисунок 13).

При проведении сравнительного анализа результатов, полученных при проведении УЗИ органов малого, обращает на себя внимание тот факт, что через 3 месяца приема диеногеста отмечается уменьшение объема матки, но не достоверно. Спустя 6 месяцев лечения у пациенток 2Б группы объем матки также уменьшился (данные не достоверные), у пациенток 1Б группы отмечается некоторое увеличение объема матки, но данные изменения наблюдаются в том случае, если проводить сравнительный анализ с результатами всех пациенток 1Б группы. Если сравнивать изменения объема матки только у тех пациенток 1Б и 2Б групп, которые в последующем получали диеногест в течение 6 месяцев, то оказывается, что

объем матки постепенно уменьшается в обеих группах с каждым последующим измерением (Рисунок 14).



Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с данными до лечения в своей группе

Рисунок 14 – Графическое изображение изменения объема матки при УЗИ органов малого таза на фоне лечения у пациенток 1Б и 2Б групп, получающих диеногест в течение 6 месяцев

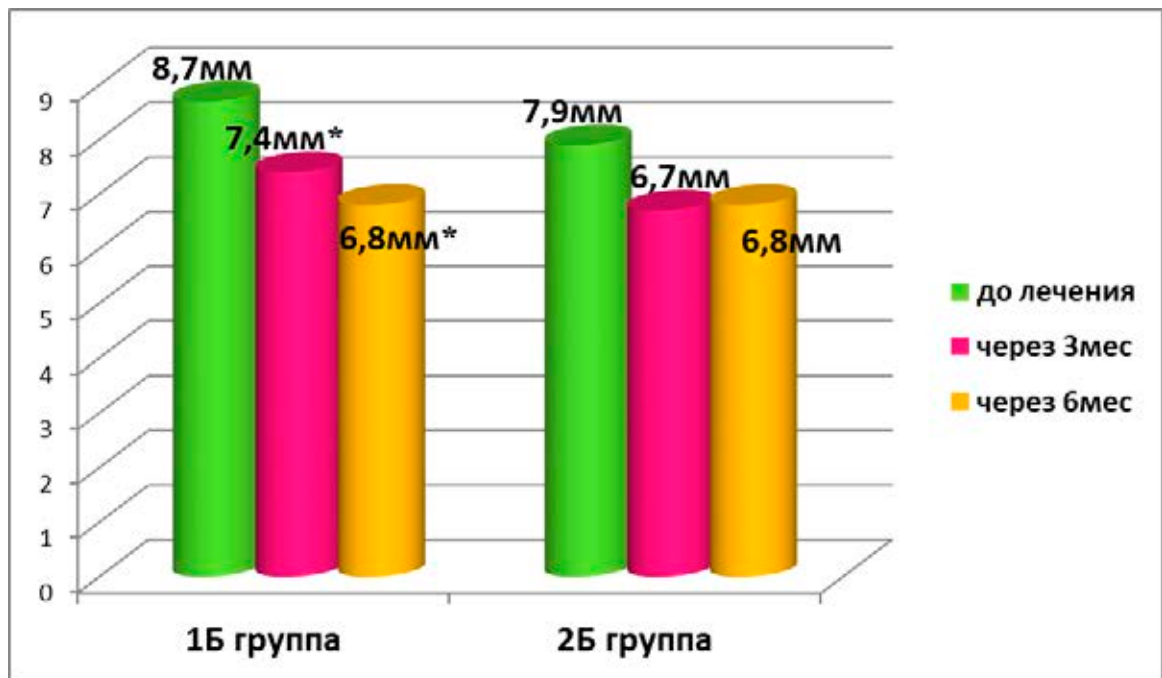
Средний объем матки у 11 пациенток 1Б группы (36,7%), которые в последующем принимали диеногест в течение 6 месяцев, до лечения был равен $85,7 \pm 14,1$ см³ и колебался от 64 до 110 см³. Через 3 месяца приема диеногеста средний объем матки у данных пациенток составил $75,0 \pm 11,9$ см³ (от 58 до 87 см³), и через 6 месяцев – $74,5 \pm 6,4$ см³ (от 62 до 86 см³).

У 9 пациенток 2Б группы (30%), которые также получали диеногест в течение 6 месяцев, средний объем матки при УЗИ органов малого таза до лечения был равен $81,8 \pm 11,3$ см³ и колебался от 64 до 96 см³), через 3 месяца лечения средний объем матки у данных пациенток был равен $72,3 \pm 9,7$ см³ (от 64 до 87 см³), и через 6 месяцев наблюдения – $65,9 \pm 11,1$ см³ (от 52 до 80 см³).

Однако, при использовании непараметрических методов статистической обработки (критерий Вилкоксона) к малой выборке пациенток, которые в течение 6 месяцев принимали диеногест, обнаруживается статистически достоверное уменьшение объема матки у пациенток 1Б и 2Б группа через 3 месяца приема

препарата и через 6 месяцев по сравнению с предыдущими и исходными результатами до лечения ($p < 0,05$).

При измерении размеров переходной зоны при УЗИ органов малого таза было выявлено, что у пациенток 1Б группы, которые получали диеногест в течение 3 месяцев, средний размер переходной зоны был равен $7,4 \pm 1,2$ мм и колебался от 5,4 и до 9,7 мм, у пациенток 2Б группы – $6,8 \pm 1,3$ мм (от 4,8 до 9,6 мм). У 11 пациенток 1Б группы (36,7%), которые получали диеногест в течение 6 месяцев, переходная зона была равна $6,8 \pm 1,3$ мм (от 4,8 до 8,7 мм), у 9 пациенток 2Б группы (30%), которые также получали диеногест в течение 6 месяцев, переходная зона была равна $6,8 \pm 1,7$ мм (от 4,6 до 9,2) (Рисунок 15).



Примечание * – $p < 0,05$ при сравнении с данными до лечения в своей группе

Рисунок 15 – Графическое изображение изменения размеров переходной зоны при УЗИ органов малого таза на фоне лечения у пациенток 1Б и 2Б групп

При сравнении полученных результатов обнаруживается, что у пациенток 1Б группы отмечается достоверное уменьшение размеров переходной зоны через 3 месяца и 6 месяцев при сравнении с результатами до лечения, у пациенток 2Б группы отмечается через 3 месяца лечения также уменьшение размеров переходной зоны (данные не достоверные), а через 6 месяцев незначительное повышение (данные не достоверные).

При проведении сравнительного анализа исключительно только у пациенток, принимающих 6 месяцев диеногест, было отмечено, что также достоверно отмечалось уменьшение размеров переходной зоны (Рисунок 15). То есть у 11 пациенток 1Б группы (36,7%) через 3 месяца приема диеногеста переходная зона была равна $7,7 \pm 1,2$ мм (от 5,6 до 9 мм), через 6 месяцев – $6,8 \pm 1,3$ мм (от 4,8 до 8,7 мм).

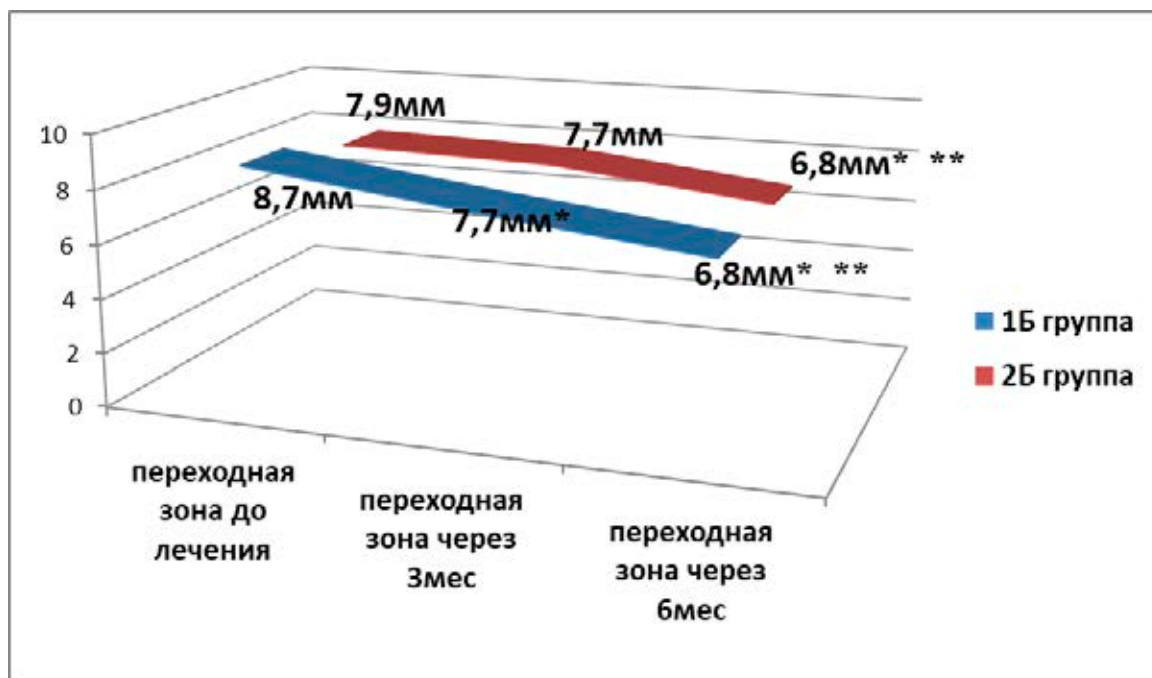
У 9 пациенток 2Б группы (30%) переходная зона через 3 месяца лечения была равна $7,7 \pm 1,4$ мм (от 5,6 до 9,6 мм), через 6 месяцев лечения – $6,8 \pm 1,7$ мм (от 4,6 до 9,2).

Ввиду малого объема выборки пациенток, принимающих 6 месяцев диеногест, при проведении сравнительного анализа мы использовали также непараметрические критерии (критерий Вилкоксона). Обнаружилось, что у пациенток 1Б группы при использовании данных методов статистической обработки имеются достоверные изменения. То есть через 3 месяца лечения отмечается достоверное уменьшение переходной зоны, и через 6 месяцев отмечается также достоверное ее уменьшение по сравнению с предыдущими результатами. У пациенток 2Б группы через 3 месяца лечения непараметрические методы статистики не выявили достоверного снижения по сравнению с результатами до лечения, а через 6 месяцев было выявлено достоверное уменьшение размеров переходной зоны по сравнению с предыдущими и исходными результатами ($p < 0,05$) (Рисунок 16).

В ходе данного исследования мы проводили доплерометрию с целью определения возможных изменений васкуляризации миометрия в динамике, измеряли индекс резистентности (ИР) в маточных артериях через 3 месяца всем пациенткам. Через 6 месяцев доплерометрию мы повторяли пациенткам, которые продолжали принимать диеногест в течение 6 месяцев. Частота визуализации маточных артерий у пациенток была 100%. Были получены результаты, представленные в Таблице 10.

При проведении сравнительного анализа было выявлено, что при использовании критерия Вилкоксона в качестве непараметрического метода статистической обработки, достоверных изменений в группах 1А и 2А обнаружено не было. Достоверные изменения при измерении ИР в маточных артериях были обнаруже-

ны у пациенток 1Б группы через 3 месяца лечения по сравнению с исходными данными, а также через 6 месяцев приема препарата по сравнению с исходными результатами, но не с предыдущими, которые были получены через 3 месяца.



Примечание * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) при сравнении с исходными данными в своей группе; ** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) при сравнении с данными, полученными через 3 месяца, в своей группе

Рисунок 16 – Графическое изображение изменения размеров переходной зоны при УЗИ органов малого таза на фоне лечения у пациенток 1Б и 2Б групп, получающих диеногест в течение 6 месяцев

Таблица 10 – Результаты доплерометрии при проведении УЗИ органов малого таза у обследуемых пациенток через 3 и 6 месяцев

Группы	ИР в МА	ИР в МА через 3 мес.	ИР в МА через 6 мес.
1А	0,88±0,01	0,88±0,01	
1Б	0,88±0,01	0,87±0,01*	0,86±0,01*
2А	0,88±0,01	0,88±0,01	
2Б	0,89±0,01	0,89±0,01*	0,87±0,01* **
3	0,90±0,01	0,90±0,01	

Примечание * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) при сравнении с исходными данными в своей группе; ** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) при сравнении с данными, полученными через 3 месяца, в своей группе

У пациенток 2Б группы при использовании непараметрических методов статистической обработки были обнаружены достоверные изменения через 3 ме-

сяца приема препарата по сравнению с исходными результатами и через 6 месяцев по сравнению с предыдущими и исходными данными.

Так как целью проводимого исследования явилось повышение частоты наступления беременностей у женщин с бесплодием и внутренним генитальным эндометриозом мы высчитывали частоту и время наступления беременности у пациенток разных групп в зависимости от методов лечения.

В 1А группе беременность наступила в среднем через $6,1 \pm 1,6$ месяцев, время наступления беременности колебалось от 3 до 8 месяцев, у пациенток 2А группы через $5,3 \pm 1,1$ месяцев (от 4 до 7 месяцев) (Рисунок 17).



Примечание * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) при сравнении с группой 1Б; ** – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) при сравнении с 3-й группой

Рисунок 17 – Время наступления беременности у обследуемых пациенток разных групп

У пациенток 1Б и 2Б групп время наступления беременности отсчитывали от момента прекращения приема диеногеста. У пациенток 1Б группы – это время в среднем было равно $4,1 \pm 1,4$ (от 2 до 7 месяцев), у пациенток 2Б группы – $5,1 \pm 1,2$ месяцев (от 3 до 7 месяцев). У здоровых пациенток контрольной 3-й группы беременность наступила через $4,6 \pm 1,5$ месяцев (от 2 до 8 месяцев) (Рисунок 17).

При использовании непараметрических критериев статистической обработки (критерий Вилкоксона) было обнаружено, что достоверно быстрее беремен-

ность наступила у пациенток 1Б группы, после хирургического вмешательства и гормонального лечения, по сравнению с пациентками 1А и 2-й группами.



*Примечание * – $p < 0,05$ при сравнении с группой 2А*

Рисунок 18 – Частота наступления беременности у обследуемых пациенток разных групп

Далее мы высчитывали частоту наступления беременности у пациенток в разных группах. В 1А группе беременность наступила у 13 пациенток из 30 (43,3%), у пациенток 1Б группы у 20 пациенток (66,7%), во 2А группе у 7 пациенток (23,3%), во 2Б группе у 10 пациенток (33,3%), и в 3-й контрольной группе в течение 1 года беременность наступила у всех пациенток (Рисунок 18).

Причем через 3 месяца приема диеногеста беременность наступила у 14 пациенток 1Б группы (46,7%), у 6 пациенток 1Б группы (20%) после 6 месяцев приема диеногеста. То есть, после 3 месяцев приема диеногеста беременность наступила в 46,7% случаев, а через 6 месяцев в 54,5% случаев (у 6 пациенток из 11, принимавших диеногест). Соответственно, у 5 пациенток 1Б группы после 3 месяцев приема диеногеста беременность не наступила (16,7%), и также беременность не наступила у 5 пациенток 1Б группы после 6 месяцев приема диеногеста (16,7%).

У 6 пациенток 2Б группы беременность наступила через 3 месяца приема диеногеста (20%), у 4 пациенток 2Б группы (13,3%) через 6 месяцев лечения, то

есть в 44,4% случаев из 9 пациенток, принимающих диеногест. У 15 пациенток 2Б группы (50%) через 3 месяца лечения беременность не наступила, и у 5 пациенток 2Б группы (16,7%) также не наступила беременность после 6 месяцев приема диеногеста.

То есть в группах, где проводилось лечение диеногестом, частота наступления беременности была выше у пациенток, принимавших препарат в течение 6 месяцев (Рисунок 19).



Рисунок 19 – Частота наступления беременности у пациенток, принимавших гормональное лечение в течение 3 и 6 месяцев

При проведении сравнительного анализа и при высчитывании относительного риска (RR) оказалось, что при сравнении 1Б и 2А групп $RR = 2,9 \pm 0,4$ (95%-й ДИ 1,4–1,1), то есть вероятность наступления беременности у пациенток после оперативного лечения и последующего гормонального лечения больше почти в 3 раза, чем в группе, где не проводилось ни оперативное лечение, ни гормональное.

При сравнении 1А и 2А групп, в которых пациентки получали гормональное лечение, $RR = 1,8 \pm 0,4$ (95%-й ДИ 0,86–3,9). То есть вероятность наступления беременности в 1,8 раз выше в группе, где перед гормональным лечением проводилось оперативное лечение.

Интересно отметить, что при высчитывании относительного риска между группами, где проводилось оперативное лечение, оказалось, что вероятность наступления беременности выше у пациенток после последующего гормонального лечения $RR = 1,5 \pm 0,2$ (95%-й ДИ 0,9–2,5). Такая же тенденция в группе, где не проводилось оперативное лечение $RR = 1,4 \pm 0,4$ (95%-й ДИ 0,6–3,3).

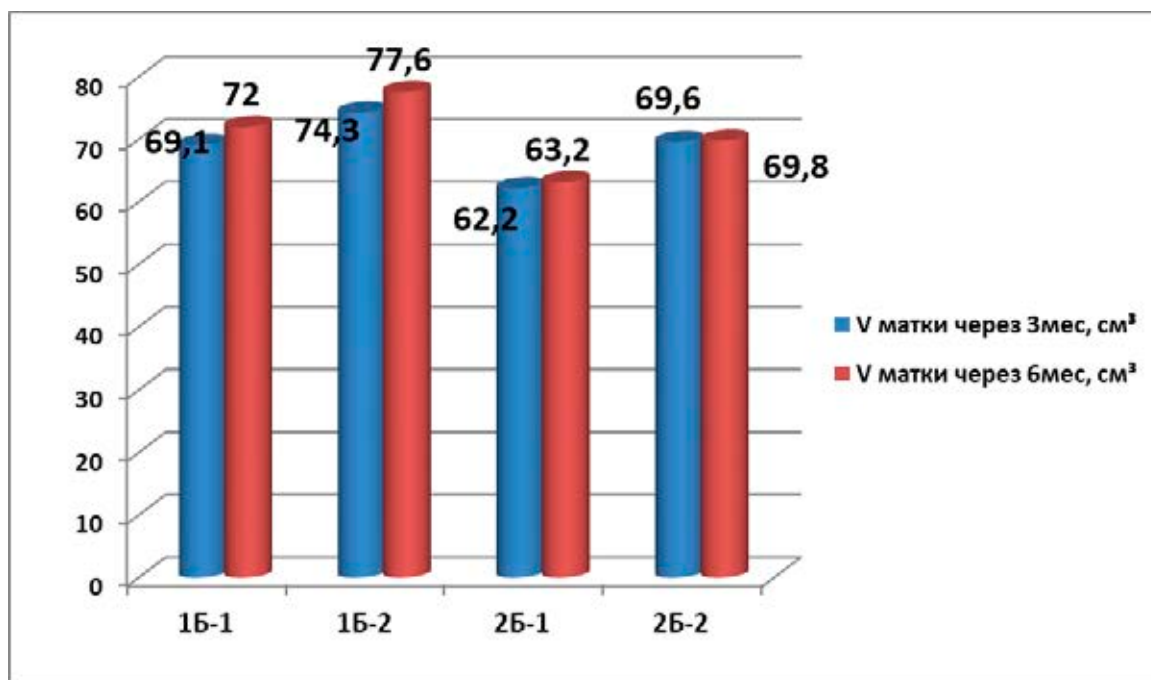
Таким образом, при проведении сравнительного анализа по частоте наступления беременности у пациенток 1-й и 2-й групп, было выявлено, что в 1,9 раз чаще беременность наступает у пациенток 1-й группы после хирургического вмешательства по сравнению с пациентками 2-й группы ($RR = 1,9 \pm 0,2$; 95%-й ДИ 1,2–3,1).

При сравнительном анализе между пациентками одной группы в разных подгруппах обнаруживается, что чаще беременность наступает у тех пациенток, которые получали перед планируемой беременностью гормональное лечение. Так у пациенток 1Б группы беременность наступила в 1,5 раза чаще по сравнению с пациентками 1А группы, а у пациенток 2Б беременность наступила в 1,4 раза чаще по сравнению с пациентками 2А группы.

То есть наилучшие результаты по частоте наступления беременности были получены у пациенток 1Б группы, которым проводилось оперативное лечение и в последующем они получали лечение диеногестом. Интересно, что в группе пациенток, которым проводилось только оперативное лечение без последующего гормонального лечения, частота наступления беременности также была выше, чем у пациенток 2-й группы, даже после гормонального лечения.

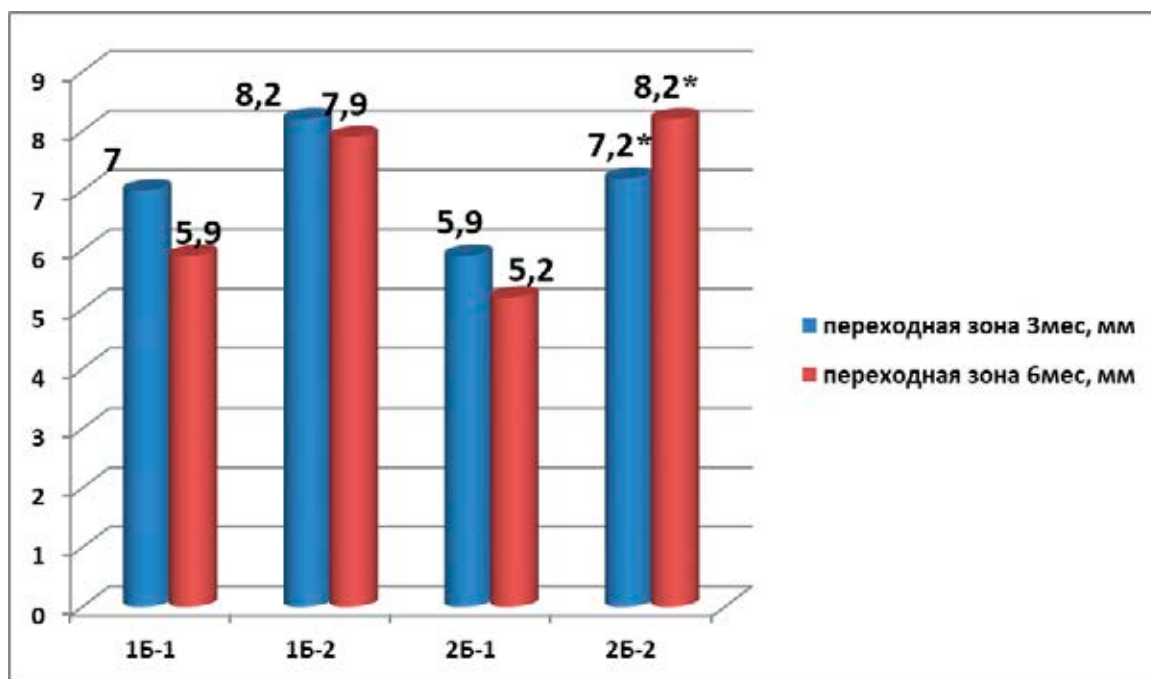
При попытке определить в нашем исследовании закономерность частоты наступления беременности от объема матки и размеров переходной зоны при УЗИ органов малого таза были получены следующие результаты (Рисунки 20, 21).

У пациенток 1Б группы при наступлении беременности после 3 месяцев лечения диеногестом объем матки был равен $69,1 \pm 8,5$ см³ (от 56 до 86 см³), через 6 месяцев приема препарата $72,0 \pm 5,2$ см³ (от 64 до 78 см³). Переходная зона у данных пациенток была равна соответственно $7,0 \pm 0$, мм (от 5,4 до 8,7 мм) и $5,9 \pm 0$, 8 мм (от 4,8 до 7,1 мм).



Примечание. 1Б-1, 2Б-1 – пациентки, у которых после лечения наступила беременность. 1Б-2, 2Б-2 – пациентки, у которых после лечения не наступила беременность

Рисунок 20 – Сравнительный анализ изменения объема матки при УЗИ органов малого таза у пациенток, получающих диеногест, в зависимости от реализации репродуктивной функции



Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с результатами, полученными через 6 мес. в группе 1Б (беременные). 1Б-1, 2Б-1 – пациентки, у которых после лечения наступила беременность. 1Б-2, 2Б-2 – пациентки, у которых после лечения не наступила беременность

Рисунок 21 – Сравнительный анализ размеров переходной зоны при УЗИ органов малого таза у пациенток, получающих диеногест, в зависимости от реализации репродуктивной функции

У пациенток 2Б группы при наступлении беременности после 3 месяцев гормонального лечения объем матки был равен $62,2 \pm 6,5 \text{ см}^3$, через 6 месяцев – $63,2 \pm 7,1 \text{ см}^3$ (от 52 до 74 см^3), переходная зона через 3 месяца $5,9 \pm 0,5 \text{ мм}$ (от 5,2 до 6,8 мм), через 6 месяцев – $5,2 \pm 0,7 \text{ мм}$ (от 4,6 до 6,2 мм).

В случае не наступления беременности объем матки у пациенток 1Б группы был равен через 3 и 6 месяцев $74,3 \pm 10,6 \text{ см}^3$ (от 58 до 87 см^3) и $77,6 \pm 6,9 \text{ см}^3$ (от 68 до 86 см^3) соответственно. Переходная зона через 3 месяца $8,2 \pm 1,3 \text{ мм}$ (5,4 до 9,7) и через 6 месяцев $7,9 \pm 0,8 \text{ мм}$ (от 6,8 до 8,7 мм).

У пациенток 2Б группы при не наступлении беременности объем матки через 3 месяца приема препарата был равен $69,6 \pm 10,5 \text{ см}^3$ (от 54 до 87 см^3), через 6 месяцев – $69,8 \pm 8,6 \text{ см}^3$ (от 60 до 80 см^3). Переходная зона через 3 и 6 месяцев лечения была равна $7,2 \pm 1,4 \text{ мм}$ (от 4,8 до 9,6 мм) и $8,2 \pm 0,6 \text{ мм}$ (от 7,6 до 9,2 мм).

Анализируя полученные данные, обращает на себя внимание тот факт, что на момент наступления беременности объем матки у пациенток после лечения был меньше, чем у пациенток, у которых беременность не наступила, однако данные не достоверные (Рисунок 20).

Таким образом, средний объем матки при наступлении беременности в нашем исследовании оказался от 62 до 72 см^3 , а при отсутствии беременности – от 69,5 до $77,7 \text{ см}^3$. Средний размер переходной зоны при наступлении беременности от 5,2 до 7 мм, а при отсутствии беременности от 7,2 до 8,2 мм.

В ходе работы мы пытались определить порог отсечения для объема матки, то есть определить оптимальный объем матки, при котором наступление беременности наиболее вероятно. В Таблице 11 можно обнаружить, что оптимальное соотношение между чувствительностью и специфичностью при объеме матки менее 70 см^3 . То есть оптимальным объемом, при котором наступление беременности наиболее вероятно, является объем матки менее 70 см^3 .

На Рисунке 21 обращают на себя внимание размеры переходной зоны, которые на момент наступления беременности у пациенток были меньше, чем в случае не наступления беременности.

Таблица 11 – Определение порога отсечения для объема матки, оптимального для наступления беременности

<i>Объем матки</i>	<i>Чувствительность</i>	<i>Специфичность</i>
< 60 см ³	16%	88,6%
<u>≤ 70 см³</u>	<u>52%</u>	<u>65,7%</u>
>71 см ³	88%	37,1%

Также в процессе исследования мы пытались определить порог отсечения для переходной зоны, при которой наступление беременности наиболее вероятно. Оптимальное соотношение между чувствительностью и специфичностью оказалось при переходной зоне менее 7 мм (Таблица 12). То есть оптимальной толщиной переходной зоны, при которой наступление беременности наиболее вероятно, является 7 мм.

Таблица 12 – Определение порога отсечения для размера переходной зоны, оптимального для наступления беременности.

<i>Переходная зона</i>	<i>Чувствительность</i>	<i>Специфичность</i>
< 6 мм	26%	91,4%
<u>≤ 7 мм</u>	<u>48%</u>	<u>78,6%</u>
>7 мм	78%	54,3%

Анализ всего вышеизложенного поможет сделать правильные выводы в отношении разработки тактики ведения пациенток с аденомиозом и бесплодием, определения длительности гормонального лечения в зависимости от результатов обследования для повышения фертильности пациенток с данной патологией.

В качестве клинического подтверждения нашего исследования приводим следующие примеры.

Клинический пример № 1

Больная П., 32 года. В анамнезе: менархе в 12 лет, менструация по 5 дней, менструальный цикл 30 дней, обильная, умеренно болезненная. Иногда беспокоят боли в нижних отделах живота средней интенсивности независимо от дня менструального цикла. В течение 4,5 лет жалуется на отсутствие наступления бере-

менности, мужской фактор бесплодия исключен, эндокринная патология отсутствует. Предложено воспользоваться методами ВРТ. При гинекологическом осмотре: матка до 6–7 недель условной беременности, плотная, подвижная, чувствительная при пальпации.

По результатам гормонального обследования: ЛГ, ФСГ, Пролактин, АМГ, Тестостерон свободный, 17ОНпрогестерон – в пределах нормативных значений, Эстрадиол 512 пмоль/л, что выше нормы, прогестерон 22,5 нмоль/л, что соответствует нижней границе нормы.

При УЗИ органов малого таза: матка увеличена, V матки 102 см³, имеются признаки аденомиоза 2-й степени распространения, один интерстициальный миоматозный узел 2 см, расположенный по передней стенке матки, в области придатков матки объемные образования не визуализируются. Толщина переходной зоны 10,1 мм. При подсчете ИР в маточных артериях был получен результат 0,88 с обеих сторон. о результатах МРТ малого таза – результаты те же, что и при УЗИ органов малого таза. Толщина переходной зоны 10,2 мм.

Диагноз: аденомиоз, миома матки, бесплодие первичное, трубно-перитонеального генеза?

Пациентке было проведено оперативное вмешательство в объеме: лапароскопия, разъединение спаек, коагуляция очагов эндометриоза, хромосальпингоскопия, гистероскопия, цуг-биопсия эндометрия.

По результатам гистологического исследования соскобы из полости матки: неполноценная фаза секреции.

Было назначено лечение: диеногест 2 мг в день в течение 3 месяцев.

Через 3 месяца пациентка отметила улучшение своего самочувствия, отсутствие боли в нижних отделах живота.

По результатам гормонального обследования уровни гормонов не изменились, Уровень эстрадиола был равен 486 пмоль/л, что было чуть выше нормы, но меньше при сравнении с данными до начала лечения. Уровень прогестерона не определяли в связи с отсутствием менструального цикла на фоне проводимого лечения.

При УЗИ органов малого таза: V матки 86 см³, толщина переходной зоны 8,3 мм. При подсчете ИР в маточных артериях 0,87.

Решено было продолжить лечение диеногестом еще на 3 месяца.

Самочувствие оставалось прежним, жалоб не предъявляла.

Уровень эстрадиола через 6 месяцев лечения был равен 389 пмоль/л, что было в пределах нормативных значений.

При УЗИ органов малого таза: V матки 78 см³, толщина переходной зоны 7,2 мм. ИР в маточных артериях через 6 месяцев лечения у данной пациентки был равен 0,87 с обеих сторон.

Далее, после окончания лечения, у пациентки возобновилась менструация через 1,5 мес. Далее в течение 6 месяцев проводили динамическое наблюдение в ожидании наступления беременности. Однако попытки забеременеть оказались безуспешными. Пациентке, которой было предложено воспользоваться методами ВРТ в связи с длительным бесплодием, наличием гинекологических заболеваний, было подобрано адекватное лечение, после чего в течение достаточно короткого времени был достигнут результат в виде наступления беременности.

Клинический пример № 2

Больная Н., 34 года. В анамнезе: менархе в 13 лет, менструация по 5 дней, менструальный цикл 28 дней, обильная, умеренно болезненная. В течение 6 лет жалуется на отсутствие наступления беременности, мужской фактор бесплодия исключен, эндокринная патология отсутствует. При гинекологическом осмотре: матка до 6–7 недель условной беременности, плотная, подвижная, чувствительная при пальпации.

По результатам гормонального обследования: ЛГ, ФСГ, Пролактин, АМГ, Тестостерон свободный, 17ОНпрогестерон, Эстрадиол – в пределах нормативных значений, прогестерон 18,7 нмоль/л, что соответствует нижней границе нормы.

При УЗИ органов малого таза: матка увеличена, V матки 136,5 см³, имеются признаки аденомиоза 3-й степени распространения, толщина переходной зоны 11 мм. При подсчете ИР в маточных артериях был получен результат 0,89 с обеих сторон.

Диагноз: аденомиоз, бесплодие первичное, трубно-перитонеального генеза?

Пациентке было проведено оперативное вмешательство в объеме: лапароскопия, разъединение спаек, коагуляция очагов эндометриоза, хромосальпингоскопия, гистероскопия, цуг-биопсия эндометрия.

По результатам гистологического исследования соскобы из полости матки: фаза пролиферации.

Было назначено лечение: диеногест 2 мг в день в течение 3 месяцев.

Через 3 месяца было проведено повторное обследование: по результатам гормонального обследования уровни гормонов не изменились, уровень прогестерона не определяли в связи с отсутствием менструального цикла на фоне проводимого лечения.

При УЗИ органов малого таза: V матки 118,6 см³, толщина переходной зоны 10,3 мм. При подсчете ИР в маточных артериях 0,88.

Решено было продолжить лечение диеногестом еще на 3 месяца.

Самочувствие оставалось прежним, жалоб не предъявляла.

При УЗИ органов малого таза: V матки 89 см³, толщина переходной зоны 8,7 мм. ИР в маточных артериях через 6 месяцев лечения у данной пациентки был равен 0,88 с обеих сторон.

Далее, после окончания лечения, у пациентки возобновилась менструация через 2 мес. В течение 6 месяцев беременность не наступила.

У пациентки, которой в течение 6 месяцев проводилось гормональное лечение, не отмечалось уменьшение объема матки и толщины переходной зоны до рекомендуемых нами размеров, что, возможно, и явилось причиной неудачной попытки наступления беременности. Было рекомендовано обратиться в специализированное учреждение для решения вопроса о проведении ЭКО.

Клинический пример № 3

Больная А., 31 года. В анамнезе: менархе в 12 лет, менструация по 6 дней, менструальный цикл 30 дней, обильная, болезненная. В течение 5 лет жалуется на отсутствие наступления беременности, мужской фактор бесплодия исключен, эндо-

кринная патология отсутствует. При гинекологическом осмотре: матка до 5–6 недель условной беременности, плотная, подвижная, чувствительная при пальпации.

По результатам гормонального обследования: ЛГ, ФСГ, Пролактин, АМГ, Тестостерон свободный, 17ОНпрогестерон, Эстрадиол – в пределах нормативных значений, прогестерон 16,3 нмоль/л, что соответствует нижней границе нормы.

При УЗИ органов малого таза: матка увеличена, V матки 89,2 см³, имеются признаки аденомиоза 2 степени распространения, толщина переходной зоны 8,7 мм. При подсчете ИР в маточных артериях был получен результат 0,89 с обеих сторон.

Диагноз: аденомиоз, бесплодие первичное, трубно-перитонеального генеза?

Пациентке было проведено оперативное вмешательство в объеме: лапароскопия, разъединение спаек, коагуляция очагов эндометриоза, хромосальпингоскопия, гистероскопия, цуг-биопсия эндометрия.

По результатам гистологического исследования соскобы из полости матки: фаза пролиферации.

Было назначено лечение: диеноргест 2 мг в день в течение 3 месяцев.

Через 3 месяца самочувствие оставалось прежним, жалоб не предъявляла.

Также было проведено повторное обследование: по результатам гормонального обследования уровни гормонов не изменились, уровень прогестерона не определяли в связи с отсутствием менструального цикла на фоне проводимого лечения.

При УЗИ органов малого таза: V матки 69,1 см³, толщина переходной зоны 7 мм. При подсчете ИР в маточных артериях 0,88.

Далее, после окончания лечения, у пациентки возобновилась менструация через 1 мес. Через 3 месяца наступила беременность.

У пациентки, у которой в течение 5 лет не наступала беременность после проведенного лечения был получен положительный эффект в виде уменьшения объема матки меньше 70 м³ и уменьшение переходной зоны до 7 мм, и, как результат данных изменений, наступление беременности на фоне проводимой стимуляции овуляции.

Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ И ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОК

На сегодняшний день проблема бесплодия остается актуальной и достигает 29% среди супружеских пар. Одной из основных проблем, вызывающей бесплодие, является генитальный эндометриоз, достигающий по данным некоторых авторов 55% [59, 124].

Но существует множество разноречивых данных. По мнению одних авторов существует взаимосвязь эндометриоза с бесплодием, так как при нем отмечается значительное снижение индекса репродуктивности, что и является поводом для проведения исследования, направленного на изучение эффективности применения диеногеста у женщин с эндометриозом и бесплодием перед планированием беременности, в некоторых случаях с возможным последующим применением различных схем стимуляции овуляции [21, 116, 126, 165, 195, 197].

По мнению Dueholm M. (2017) имеется мало данных о связи между распространенностью аденомиоза и его влиянии на репродуктивный исход, но, по-видимому, существует взаимосвязь [147].

Известно, что лапароскопия повышает вероятность наступления беременности, тогда как последующая гормональная терапия при малых формах эндометриоза значимо не приводит к увеличению фертильности и может приводить к отсрочке наступления беременности [147, 175, 180, 224]. Также множество исследований подтверждают положительное влияние лечения ГнРГ и хирургического вмешательства на улучшение репродуктивного исхода, но нет контролируемых исследований [147]. Имеются заключения о том, что при наличии бесплодия у пациенток с распространенными формами эндометриоза лечение диеногестом по своей эффективности не уступает лечению аГнРГ и даже несколько снижает риск потерь беременности [141].

Были проведены исследования, в результате которых был сделан вывод о том, что диеногест непосредственно перед ЭКО не дает никаких преимуществ для улучшения клинических исходов у бесплодных женщин с эндометриозом [222].

Однако стоит заметить, что в исследование были включены женщины, которым не проводилось оперативное лечение и удаление очагов эндометриоза, что и могло послужить причиной неэффективности консервативного лечения и не привело к повышению частоты преодоления бесплодия у данной категории больных.

По данным некоторых авторов искусственное создание в организме суперовуляции и проведение внутриматочной инсеминации при лечении бесплодия у пациенток с эндометриозом дает возможность преодолеть влияние некоторых факторов бесплодия у данной категории пациенток [5, 220].

Необходимо отметить что, подготовка перед проведением ЭКО не подразумевает лечение аденомиоза, которое осложняет бесплодие, на этапе прегравидарной подготовки. В связи с этим актуальность проблемы преодоления бесплодия, ассоциированного с аденомиозом, благодаря дифференцированному подходу к лечению, а также путем снижения частоты осложнений во время беременности и родов в настоящее время не вызывает сомнений [27].

Таким образом, учитывая широкую распространенность аденомиоза, большую роль его в развитии бесплодия у женщин, отсутствие на данный момент единого мнения в отношении тактики ведения данной категории пациенток, есть необходимость более пристального изучения вопроса, выработки оптимальных алгоритмов диагностики и лечения бесплодия у пациенток в сочетании с внутренним генитальным эндометриозом.

В связи с высокой частотой встречаемости бесплодия у пациенток с аденомиозом на кафедре акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета было проведено исследование, направленное на улучшение течения заболевания и повышение частоты наступления беременности у пациенток с данной патологией.

Напомним, что в ходе исследования было обследовано 150 пациенток репродуктивного возраста, готовые принять участие в исследовании. Из них 120 пациенток (80%) с первичным или вторичным бесплодием и аденомиозом, и 30 здоровых женщин, планирующих беременность в ближайшее время (Рисунок 1).

Средний возраст пациенток был сопоставим, отмечался только незначительный сдвиг в сторону увеличения у пациенток 1-й группы, что можно объяснить, по всей видимости, более продолжительным стажем заболевания, что и послужило одной из причин для хирургического лечения.

При сборе анамнеза не было выявлено существенных отличий у пациенток с обследуемой патологией и у здоровых женщин в сроке наступления менархе, продолжительности менструации и длительности менструального цикла. Однако у пациенток с аденомиозом наблюдаются чаще обильные менструации 26,7% по сравнению со здоровыми пациентками в популяции 15% [35]. Диспареуния наблюдается у пациенток с аденомиозом в 40,8% случаев, у здоровых женщин в 6,7%, пре- и постменопаузальные кровяные выделения из половых путей у пациенток с аденомиозом в 66,7%, у здоровых пациенток данные жалобы не наблюдались. Также болезненные менструации разной степени выраженности у пациенток с аденомиозом встречается намного чаще (68,3%) по сравнению со здоровыми пациентками (6,7%).

В исследовании мы пытались определить чувствительность и специфичность каждой жалобы в отношении наличия у пациентки аденомиоза. Оказалось, что жалобы на обильные менструации будут указывать на наличие у пациентки аденомиоза в 56,1%. Наиболее чувствительным из перечисленных симптомов является наличие пред- и постменструальных кровяных выделений, что указывает в 74,1% на наличие у пациентки аденомиоза. При высчитывании специфичности данных симптомов оказалось, что при отсутствии интенсивной и умеренной боли при менструации в 92,7% случаев у пациентки будет отсутствовать аденомиоз.

Надо отметить, что совсем другие цифры были получены при высчитывании специфичности данных симптомов. То есть при отсутствии интенсивной и умеренной боли при менструации в 92,7% случаев у пациентки будет отсутствовать аденомиоз.

При высчитывании относительного риска (RR) можно заметить, что наличие обильных менструаций не является определяющим в постановке диагноза аденомиоз в отличии от пред- и постменструальных кровяных выделений, где

RR = 10, диспареунии и болевого синдрома при менструации, где RR достигает 6,1 и 6,8 соответственно. С другой стороны, такие сопутствующие заболевания, как миома матки и наружный генитальный эндометриоз, спаечный процесс, иногда могут затруднять отнесение конкретного данного патогномичного симптома к аденомиозу [160].

По результатам изучения интенсивности болевого синдрома при менструации оказалось, что у всех обследуемых пациенток с аденомиозом присутствуют боли. По данным некоторых исследований, где были обследованы 155 пациенток с аденомиозом и глубоким инфильтративным эндометриозом, у которых интенсивность болевых симптомов регистрировалась с помощью визуальной аналоговой шкалы, оказалось, что в результате проведенного корреляционного и многофакторного анализа болевой синдром в большей степени связан именно с наличием аденомиоза.

Наше исследование подтверждает, что у здоровых женщин контрольной группы, также присутствовал болевой синдром, но выраженность его сильно отличалась от распределения интенсивности у пациенток 1-й и 2-й групп. Так интенсивные боли пациенток контрольной группы вообще не беспокоили. В основном жалобы были на незначительные боли, причем частота была достоверно выше по сравнению с частотой встречаемости незначительного болевого синдрома у пациенток 1-й и 2-й групп. Умеренной интенсивности боли также встречались достоверно реже у пациенток контрольной группы.

Таким образом, по результатам, полученным нами в ходе проведенного исследования, оказалось, что, при наличии у пациентки таких клинических проявлений, как обильные менструации, пред- и постменструальные кровяные выделения, диспареуния, боли в нижних отделах живота разной степени интенсивности при менструации, пациентка должна быть дообследована с целью исключения или подтверждения у нее аденомиоза, что позволит решить вопрос о необходимости назначения адекватного лечения, так как отсутствие лечения при аденомиозе может привести в последующем к развитию бесплодия.

По данным литературы [12, 93] при наружном генитальном эндометриозе первичное и вторичное бесплодие встречается одинаково часто, а при аденомиозе вторичное бесплодие отмечается в четыре раза чаще, чем первичное. Однако в нашем исследовании были получены данные, указывающие на то, что у пациенток с аденомиозом частота первичного бесплодия в 3,4 раза чаще, чем вторичное, что можно объяснить современной тенденцией к более поздней реализации репродуктивной функции ($RR = 3,4 \pm 0,18$; 95%-й ДИ 2,4–4,9). Также было выявлено, что у пациенток 1-й группы бесплодие имело более длительное течение, что, возможно, также могло явиться показанием для оперативного лечения.

Миома матки и аденомиоз относятся к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям. Многие авторы отмечают высокую частоту сочетания этих заболеваний, вплоть до 85% [2, 5]. В нашем исследовании сочетание аденомиоза с миомой матки достигло почти 22%. Столь низкую частоту сочетания данных заболеваний у обследуемых пациенток по сравнению со здоровыми женщинами можно объяснить достаточно молодым возрастом пациенток (от 23 до 38 лет), которые приняли участие в исследовании.

По результатам проведенного нами исследования для аденомиоза не характерны гормональные нарушения, которые могли бы сыграть решающую роль в развитии бесплодия. То есть, отмечается незначительное, но не достоверное повышение уровней гормонов ФСГ, ЛГ у пациенток с аденомиозом по сравнению со здоровыми женщинами. Отмечается достоверное повышение уровня пролактина у пациенток с аденомиозом, но при этом уровень гормона остается в пределах нормы.

Известно, что при эндометриозе отмечается нарушение соотношения активности ферментов, которые участвуют в метаболизме эстрогенов и прогестерона, что, в свою очередь, приводит к усилению пролиферативных влияний местного эстрадиола и приводит к снижению концентрации прогестерона [116]. Что касается уровня гормонов в крови, то по результатам нашего исследования оказалось, что количество эстрадиола у пациенток с аденомиозом достоверно выше по сравнению с группой контроля, а уровень прогестерона достоверно ниже у пациенток с аденомиозом, что косвенно указывает на недостаточность второй фазы менстру-

ального цикла, при этом нарушений процесса овуляции не наблюдалось (по данным тестов функциональной диагностики и мониторингу фолликулогенеза). То есть, для аденомиоза характерны кое-какие изменения гормонального фона, однако, они не являются определяющими в развития бесплодия у данных пациенток.

В ходе обследования пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза. После исключения какой-либо другой органической патологии со стороны матки и придатков с целью унификации полученных данных мы проводили измерение объема матки, вычисленного по формуле Brunn ((длина×ширина×высота)×0,457), который был значительно больше при сравнении со здоровыми пациентками.

В ходе исследования была обнаружена высокая и весьма высокая положительная корреляционная связь между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ и степенью распространения аденомиоза, и, естественно, объемом матки. То есть при выраженном болевом синдроме более ожидаемо, что у пациентки имеется распространенная форма аденомиоза и больший объем матки при проведении УЗ-исследования органов малого таза.

Также мы пытались обнаружить характерные при аденомиозе изменения в кровотоке, для чего проводили доплерометрию в маточных артериях. По результатам доплерометрии значения ИР в маточных артериях у пациенток с аденомиозом 2-3-й степени оказался ниже по сравнению с контрольной группой здоровых женщин, однако данные оказались не достоверными.

В ходе данной работы проводилось МРТ органов малого таза, при котором, помимо стандартных измерений, оценивали переходную зону. Надо отметить, что при проведении сравнительного анализа между результатами, полученными при УЗИ органов малого таза и при МРТ в отношении измерения объема матки, толщины переходной зоны, была выявлена высокая положительная корреляционная связь, то есть значимых отличий между полученными результатами при использовании различных методов обследования выявлено не было, что позволило нам отказаться от дальнейшего использования МРТ малого таза и строить выводы на результатах УЗИ органов малого таза.

Были получены интересные выводы при проведении корреляционного анализа между степенью распространения аденомиоза, объемом матки и размерами переходной зоны у пациенток. У женщин, страдающих аденомиозом, между перечисленными показателями была выявлена умеренная положительная корреляционная связь (0,32), а у здоровых пациенток между этими же показателями отмечается высокая положительная корреляционная связь (0,79). То есть, с увеличением объема матки и с увеличением распространенности аденомиоза переходная зона увеличивается, но не пропорционально.

Некоторым пациенткам мы рекомендовали гормональное лечение в течение 3 месяцев, далее, в зависимости от результатов обследования рекомендовали продолжить прием препарата еще на 3 месяца или отменяли лечение.

Оказалось, что на фоне приема диеногеста 2 мг в течение 3 и 6 месяцев отмечается значительное снижение интенсивности болевых ощущений. При этом не отмечается выраженного влияния на гормональный статус. Так, уровни ЛГ, ФСГ, АМГ принципиально не меняются у всех пациенток. Что касается уровня эстрадиола, то на фоне гормонального лечения отмечается его достоверное снижение до уровня нормативных показателей через 3 и 6 месяцев.

На фоне приема препарата всем пациенткам проводили УЗИ органов малого таза с целью динамического наблюдения за объемом матки, размерами переходной зоны, также для исключения наличия объемных образований яичников. Было выявлено, что через 3 и 6 месяцев наблюдений отмечается достоверное уменьшение объема матки.

Кроме того, мы проводили сравнительный анализ толщины переходной зоны, и было обнаружено достоверное уменьшение размеров переходной зоны через 3 месяца и 6 месяцев при сравнении с результатами до лечения (ввиду малого объема выборки пациенток, принимающих 6 месяцев диеногест, при проведении сравнительного анализа мы использовали непараметрические критерии (критерий Вилкоксона)).

В ходе данного исследования мы проводили доплерометрию с целью определения возможных изменений васкуляризации миометрия в динамике, из-

меряли индекс резистентности (ИР) в маточных артериях через 3 месяца всем пациенткам. Через 6 месяцев доплерометрию мы повторяли пациенткам, которые продолжали принимать диеногест в течение 6 месяцев.

При проведении сравнительного анализа было выявлено, что при использовании критерия Вилкоксона в качестве непараметрического метода статистической обработки, достоверных изменений в группах, не принимающих гормональное лечение, обнаружено не было. Достоверные изменения при измерении ИР в маточных артериях были обнаружены у пациенток через 3 месяца приема диеногеста по сравнению с исходными данными, а также через 6 месяцев приема препарата по сравнению с исходными результатами, но не с предыдущими, которые были получены через 3 месяца.

Так как целью проводимого исследования явилось повышение частоты наступления беременностей у женщин с бесплодием и внутренним генитальным эндометриозом мы высчитывали частоту и время наступления беременности у пациенток разных групп в зависимости от методов лечения.

При использовании непараметрических критериев статистической обработки (критерий Вилкоксона) было обнаружено, что достоверно быстрее беременность наступила у пациенток после хирургического вмешательства и гормонального лечения, по сравнению с пациентками после оперативного лечения без гормонального лечения и по сравнению с пациентками, которым не проводилось оперативное лечение, но они принимали гормональное лечение.

В литературе имеются данные, о том, что помимо предположительного существования аденомиоза и бесплодия, до настоящего времени причинно-следственная связь между этими состояниями не подтверждена, что требует дальнейшего проведения исследований [229]. Другие авторы указывают на то, что до сегодняшнего дня так и остается открытым вопрос: является ли аденомиоз единственной причиной развития бесплодия или нет? Или причиной бесплодия может явиться сопутствующий эндометриоз? [212]. Эту мысль подтверждает и наше исследование, так как частота наступления беременности была выше в группе жен-

щин после оперативного лечения, и которые в дальнейшем получали гормональное лечение.

Так при вычислении частоты наступления беременности у пациенток в разных группах оказалось, что в 1,9 раз чаще беременность наступает у пациенток после хирургического вмешательства по сравнению с пациентками, которые не подвергались оперативному лечению ($RR = 1,9 \pm 0,2$; 95%-й ДИ 1,2–3,1).

Также оказалось, что чаще беременность наступает у тех пациенток, которые получали перед планируемой беременностью гормональное лечение. Так у пациенток 1Б группы беременность наступила в 1,5 раза чаще ($RR = 1,5 \pm 0,2$; 95%-й ДИ 0,9–2,5)) по сравнению с пациентками 1А группы, которым проводилось оперативное лечение, однако последующего гормонального лечения они не получали. И беременность наступила в 1,4 раза чаще у пациенток после гормонального лечения без оперативного лечения ($RR = 1,4 \pm 0,4$; 95%-й ДИ 0,6–3,3)).

То есть наилучшие результаты по частоте наступления беременности были получены у пациенток, которым проводилось оперативное лечение и в последующем они получали лечение диеногестом. Интересно, что в группе пациенток, которым проводилось только оперативное лечение без последующего гормонального лечения, частота наступления беременности также была выше, чем у пациенток только после гормонального лечения.

Также было выявлено, что среди пациенток, принимающих диеногест, частота наступления беременности была выше после 6 месяцев лечения по сравнению с результатами после 3 месяцев приема препарата.

При попытке определить в нашем исследовании закономерность частоты наступления беременности от объема матки и размеров переходной зоны при УЗИ органов малого таза было выявлено, что на момент наступления беременности объем матки у пациенток после лечения был меньше, чем у пациенток, у которых беременность не наступила. Данная закономерность касается и размеров переходной зоны. То есть, средний объем матки при наступлении беременности в нашем исследовании оказался от 62 до 72 см³, а при отсутствии беременности – от 69,5

до 77,7 см³. Средний размер переходной зоны при наступлении беременности от 5,2 до 7 мм, а при отсутствии беременности от 7,2 до 8,2 мм.

Следовательно, длительность гормонального лечения должна определяться результатами дообследования пациентки на фоне лечения. По результатам нашего исследования мы можем рекомендовать проводить гормональное лечение до того момента, пока объем матки не будет меньше 70 см³ и толщины переходной зоны не более 7 мм. После чего решать вопрос о возможности реализации детородной функции.

Анализ всего вышеизложенного поможет сделать правильные выводы в отношении разработки тактики ведения пациенток с аденомиозом и бесплодием, определения длительности гормонального лечения в зависимости от результатов обследования для повышения фертильности пациенток с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Одной из основных причин развития бесплодия является генитальный эндометриоз. При аденомиозе в настоящее время первичное бесплодие отмечается в 3,4 раза чаще, чем вторичное, что может быть связано со смещением возраста реализации детородной функции в сторону его увеличения.

2. Основными клиническими проявлениями аденомиоза у пациенток с бесплодием, помимо жалоб на отсутствие беременности в течение длительного времени, являются обильные менструации в 26,7% случаях ($RR = 1,6$; 95%-й ДИ 0,7–3,8), пред- и постменструальные кровяные выделения в 66,7% ($RR = 10$; 95%-й ДИ 2,6–38,4), диспареуния в 40,8% ($RR = 6,1$; 95%-й ДИ 1,6–23,8), интенсивные боли в нижних отделах живота в 30,8%, умеренные боли – в 37,5% ($RR = 6,8$; 95%-й ДИ 2,3–20,1).

3. У пациенток с аденомиозом и бесплодием отмечается достоверное повышение уровня эстрадиола в 2,1 раза по сравнению со здоровыми пациентками, достоверное снижение уровня прогестерона во 2-ю фазу менструального цикла в 1,7 раз. Также отмечается незначительное повышение уровней ФСГ, ЛГ, но не достоверно.

4. В обязательные методы обследования пациенток с аденомиозом и бесплодием должны входить: определение гормонального статуса пациенток (исключение гиперэстрогемии), УЗИ органов малого таза с вычислением объема матки, толщины переходной зоны до лечения и каждые 3 месяца на фоне лечения до достижения, по возможности, оптимальных размеров объема матки (до 70 см³) и размеров переходной зоны (до 7 мм), что значительно увеличивает вероятность наступления беременности.

5. Наиболее эффективным методом лечения аденомиоза в сочетании с бесплодием является комбинированное лечение, включающее в себя проведение оперативного лечения с последующей гормональной терапией. В данном случае частота наступления беременности в 2,9 раз чаще по сравнению с пациентками без

лечения ($RR = 0,4$; 95%-й ДИ 1,4–1,1); в 1,5 раз чаще по сравнению с пациентками после оперативного лечения, но без гормонального лечения ($RR = 1,5$; 95%-й ДИ 0,9–2,5); и в 1,4 раз чаще после гормонального лечения, но без хирургического вмешательства ($RR = 1,4$; 95%-й ДИ 0,6–3,3).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска по развитию бесплодия следует включать пациенток репродуктивного возраста с аденомиозом. Даже при отсутствии каких-либо клинических жалоб решать вопрос о необходимости проведения гормонального лечения с целью профилактики прогрессирования аденомиоза, что позволит уменьшить частоту развития бесплодия в последующем.

2. Такие клинические проявления, как обильные менструации, пред- и постменструальные кровяные выделения, диспареуния, боли в нижних отделах живота разной степени интенсивности говорят с большей долей вероятности о наличии у пациентки аденомиоза, и при отсутствии лечения может привести в последующем к развитию бесплодия.

3. Пациенткам с аденомиозом следует обследовать гормональный статус с целью исключения гиперэстрогемии, что может способствовать развитию и прогрессированию пролиферативных заболеваний матки.

4. Пациенткам с бесплодием, обусловленным аденомиозом, при проведении УЗИ органов малого таза определяют объем матки и толщину переходной зоны на фоне гормональной терапии диеногестом 2 мг. При размерах матки более 70 см³ и толщине переходной зоны более 7 мм гормональную терапию продолжают дополнительно на 3 месяца. При уменьшении объема матки до 70 см³ и толщине переходной зоны менее 7 мм решается вопрос о возможности реализации репродуктивной функции.

5. Пациенткам с аденомиозом и бесплодием с учетом показаний и противопоказаний рекомендовать оперативное лечение, направленное на устранение возможных причин бесплодия с последующим гормональным лечением диеногестом 2 мг. Длительность гормонального лечения должна определяться результатами

дообследования пациентки на фоне лечения. Рекомендуется проводить лечение до момента уменьшения объема матки меньше 70 см³ и толщины переходной зоны не более 7 мм. После чего решать вопрос о возможности реализации детородной функции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аГнРГ – аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона

АМГ – антимюллеров гормон

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ДИ – доверительный интервал

ИР – индекс резистентности

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МА – маточные артерии

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЦДК – цветное доплеровское картирование

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГ – хорионический гонадотропин

E2 - эстрадиол

D – скорость кровотока в диастолическую фазу

RR – относительный риск

S – скорость кровотока в систолическую фазу

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко, Н. В. Эндометриоз: патогенез, классификация, диагностика, современные аспекты терапии / Н. В. Авраменко // Патология. – 2014. – № 2 (31). – С. 4–11.
2. Адамян, Л. В. Роль современной гормонмодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 66–77.
3. Адамян, Л. В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, И. А. Аполихина [и др.]. – М., 2013.
4. Адамян, Л. В. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему / Л. В. Адамян, С. А. Гаспарян. – Ставрополь : СГМА, 2002. – 228 с.
5. Адамян, Л. В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков – М. : Медицина, 2006. – Т. 2. – 416 с.
6. Адамян, Л. В. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России / Л. В. Адамян, Г. Т. Сухих. // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М. : Медицина, 2007. – С. 5–19.
7. Айламазян, Э. К. Классификация эндометриоза / Э. К. Айламазян, М. И. Ярмолинская, А. С. Молотков, Д. З. Цицкарава // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 2. – С. 77–92.
8. Андреева, Е. Н. Контрацепция у больных эндометриозом / Е. Н. Андреева // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 5–9.
9. Андреева, Е. Н. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного релизинг-гормона. Результаты российского открытого многоцентрового наблюдательного исследования / Е. Н. Андреева, Е. Л. Яроцкая, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2011. – № 2. – С. 50–62.
10. Аничков, Н. М. Клинико-морфологические особенности эндометриоидной болезни: аденомиоза, эндометриоза яичников, экстрагенитального эндомет-

риоза / Н. М. Аничков, В. А. Печеникова, Д. Ф. Костючек // Архив патологии. – 2011. – Т. 73, № 4. – С. 5–10.

11. Арутюнян, А. Ф. Значимость эхографии и доплерографии в диагностике аденомиоза / А. Ф. Арутюнян, С. Н. Гайдукова, В. Е. Костюшов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 461.

12. Ахмедов, А. П. Комплексная оценка состояния репродуктивной системы женщины, выделение факторов, формирующих бесплодие / А. П. Ахмедов // Вестник Авиценны. – 2009. – № 2 (39). – С. 123–128.

13. Балан, В. Е. От истории изучения эндометриоза к современным методам лечения / В. Е. Балан, С. А. Орлова, А. С. Журавель [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 4. – С. 102–106.

14. Балан, В. Е. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) и их применение в лечении эндометриоза / В. Е. Балан, С. А. Орлова, Ю. П. Титченко, В. А. Ананьев // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3, № 27 (290). – С. 6–9.

15. Баскаков, В. П. Клиника и лечение эндометриоза / В. П. Баскаков. – Л. : Медицина. Ленингр. отделение, 1990.

16. Баскаков, В. П. Эндометриоидная болезнь / В. П. Баскаков [и др.]. – СПб., 2002. – 460 с.

17. Беженарь, В. Ф. Нетипичные клинические случаи синдрома хронических тазовых болей в гинекологической практике / В. Ф. Беженарь, А. А. Цыпурдеева, А. С. Молотков [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – № 2, LXIII. – С. 59–66.

18. Беженарь, В. Ф. Сравнение эффективности различных схем гормонодулирующей терапии после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза / В. Ф. Беженарь, М. И. Ярмолинская, Е. Н. Байлюк [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 89–98.

19. Боровкова, Л. В. Репродуктивная функция у больных с генитальным эндометриозом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 // Боровкова Людмила Васильевна. – Москва, 2004. – 36 с.

20. Бурлев, В. А. Дополнительные критерии оценки стадий распространения аденомиоза / В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова, Т. Ю. Гаврилова, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 47–52.
21. Вартамян, Э. В. Консервативная терапия эндометриоза при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения / Э. В. Вартамян, К. А. Цатурова, Н. Л. Петухова, [и др.] // Доктор.Ру. – 2015. – № 1 (102). – С. 21–25.
22. Волчок, Н. В. Диагностическая и лечебнопрофилактическая помощь женщинам репродуктивного возраста при реконструктивно-пластических операциях на матке / Н. В. Волчок, Н. О. Курек, С. А. Васильев [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 1 (31). – С. 107–122.
23. Гаврилова, Т. Ю. Аденомиоз: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 // Гаврилова Татьяна Юрьевна. – Москва, 2007. – 44 с.
24. Гаспаров, А. С. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин / А. С. Гаспаров // Проблемы репродукции. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 13–44.
25. Гаспаров, А. С. Эндометриоз и бесплодие: инновационные решения / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская. – М. : МИА, 2013. – 128 с.
26. Гуриев, Т. Д. Сочетанные доброкачественные гиперпролиферативные заболевания матки / Т. Д. Гуриев, С. А. Леваков, Н. А. Шешукова, Е. И. Боровкова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 2 (4). – С. 63–72.
27. Гусейнова, З. С. Аденомиоз и нарушения репродуктивной функции / З. С. Гусейнова // International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. – 2019. – С. 84–87.
28. Давидов, М. И. Эндометриоз под маской рака мочевого пузыря (обзор литературы и описание трех собственных наблюдений) / М. И. Давидов, Т. Б. Пономарева // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, №1. – С. 90–96.

29. Давыдов, А. И. Аденомиоз: пато- и морфогенетические аспекты терминологии, диагностики и лечения / А. И. Давыдов, В. В. Панкратов, И. О. Карпова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 69–77.

30. Давыдов, А. И. Ультразвуковая диагностика аденомиоза: состояние проблемы / А. И. Давыдов, В. М. Пашков // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 90–93.

31. Дамиров, М. М. Современные подходы к лечению больных аденомиозом / М. М. Дамиров, Н. Н. Слюсарь // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 45–49.

32. Дамиров, М. М. Сопоставление ультразвуковых и морфологических симптомов аденомиоза / М. М. Дамиров, А. М. Шабанов // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 5. – С. 28–32.

33. Девятова, Е. А. Оценка вероятности успеха имплантации при экстракорпоральном оплодотворении / Е. А. Девятова, К. А. Цатурова, Э. В. Вартанян // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. – 2016. – № 7 (124). – С. 34–38.

34. Демидов, В. Н. Современные принципы ультразвуковой диагностики генитального эндометриоза (в помощь практическому врачу) / В. Н. Демидов, А. И. Гус // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 48–52.

35. Доброхотова, Ю. Э. Опыт применения Визанны у пациенток с диагностированным эндометриозом / Ю. Э. Доброхотова, И. И. Гришин, Д. М. Ибрагимова, Р. Ф. Нуруллин // Проблемы репродукции. – 2014. – № 3. – С. 33–35.

36. Доброхотова, Ю. Э. Положительное влияние вагинальной гормональной системы на контроль менструального цикла / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 5. – С. 75–77.

37. Доброхотова, Ю. Э. Клиническая эффективность гистерорезектоскопической деструкции эндометрия при лечении аденомиоза в пременопаузе / Ю. Э. Доброхотова, Т. А. Чернышенко, Е. А. Горбунова // Лечебное дело. – 2008. – № 4. – С. 68–73.

38. Екимова, М. В. Фолликулярное микроокружение ооцитов у женщин с эндометриозом при стимуляции овуляции в программе ЭКО / М. В. Екимова,

А. Б. Салмина, Е. А. Пожиленкова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 40–43.

39. Жигаленко, А. Р. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз–ассоциированном бесплодии / А. Р. Жигаленко, Л. Ю. Карахалис, Н. С. Папова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 24 (4). – С. 65–73.

40. Жолобова, М. Н. Применение отечественного препарата бусерелин-лонг ФС (Ф-синтез, Россия) в комплексной терапии больных с генитальным эндометриозом / М. Н. Жолобова, Н. В. Ведерникова, И. Б. Раннев [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 102–104.

41. Зазерская, И. Е. Место комбинированных оральных контрацептивов в лечении эндометриоза / И. Е. Зазерская, Л. В. Кузнецова // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 106–110.

42. Зотова, О. А. Аденомиоз: Клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения / О. А. Зотова, Н. В. Артымук // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 31–34.

43. Ильина, И. Ю. Особенности диагностики, лечения, ведения гинекологических заболеваний у больных с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Ильина Ирина Юрьевна. – Москва, 2013. – 39 с.

44. Исамухамедова, М. А. Возможности ультразвукового мониторинга и определение гормонального профиля в диагностике женского бесплодия эндокринного характера / М. А. Исамухамедова, Л. Э. Шамсиева // Медицинская визуализация. – 2013. – № 1. – С. 70–79.

45. Ищенко, А. И. Новые концепции органосохраняющего лечения аденомиоза / А. И. Ищенко, Е. Н. Журманова, А. А. Ищенко, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 86–91.

46. Карахалис, Л. Ю. Обоснование выбора препаратов при аденомиозе для восстановления репродуктивного потенциала / Л. Ю. Карахалис, Г. А. Пенжоян, И. А. Червонная [и др.] // Врач. – 2010. – № 10. – С. 57–62.

47. Клинышкова, Т. В. Перитонеальный эндометриоз у больных с бесплодием / Т. В. Клинышкова, Н. Б. Фролова, М. А. Павлова // Омский научный вестник. – 2005. – № S2. – С. 55–56.
48. Коган, Е. А. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений / Е. А. Коган, Е. О. Акопова, А. Л. Унанян // Пространство и время. – 2017. – № 1 (27). – С. 251–259.
49. Коренная, В. В. Опыт применения диеногеста (2 мг) у пациенток с аденомиозом / В. В. Коренная // Фарматека. – 2015. – № 3 (296). – С. 22–24.
50. Коркан, А. И. Гистероскопическая картина при генитальных эндометриозах / А. И. Коркан, А. А. Пулатова, Р. А. Жолдасов // Репродуктивная медицина. – 2014. – № 1-2 (18). – С. 33–36.
51. Коробков, Д. М. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин репродуктивного возраста и его клинико-факторный анализ / Д. М. Коробков // Бюллетень науки и практики. – 2016. – № 12. – С. 186–189.
52. Коробков, Д. М. Система IL-1 в аспекте некоторых механизмов трубно-перитонеального бесплодия / Д. М. Коробков, А. В. Лапштаева // Сборник тезисов участников форума «Наука будущего – наука молодых». – Казань, 2016. – Т. 2. – С. 38–40.
53. Красильникова, Л. В. Эндометриоз: морфологические аспекты, диагностика, современная терапевтическая тактика / Л. В. Красильникова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 294.
54. Краснопольская, К. В. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО при эндометриоз-ассоциированном бесплодии / К. В. Краснопольская, С. Л. Горский, Н. Г. Митюшина, Д. И. Кабанова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 53–56.
55. Круз, К. Диагностика и лечение ректовагинального эндометриоза: обзор / К. Круз, М. Сэйер-Хансе, А. Форман // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 2. – С. 53–63.
56. Кудрина, Е. А. Генитальный эндометриоз (клиническая лекция) / Е. А. Кудрина // Consilium Medicum. – 2007. – №7. – С. 3.

57. Кудрина, Е. А. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция) / Е. А. Кудрина, Д. В. Бабурин // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 4–10.

58. Кузнецова, И. В. Генитальный эндометриоз и хроническая тазовая боль (клиническая лекция) / И. В. Кузнецова, Е. А. Ховрина, А. С. Кирпиков // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 44–51.

59. Кулаков, В. И. Лечение женского и мужского бесплодия / В. И. Кулаков, Б. В. Леонов, Л. Н. Кузьмичев. – М., 2005. – 592 с.

60. Курило, Л. Ф. Количественный анализ состава фолликулов яичника при эндометриозе / Л. Ф. Курило, Л. М. Михалева, Л. В. Адамян, Н. Н. Воробьева // Проблемы репродукции (спец. выпуск «Первый международный конгресс по репродуктивной медицине»). – 2006. – С. 82–83.

61. Курьяк, А. Трансвагинальный цветовой доплер / А. Курьяк, А. Михайлов, С. Купешич. – СПб. : Петрополис, 2001. – 294 с.

62. Леваков, С. А. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении / С. А. Леваков, М. Б. Хамошина. – М. : StatusPraesens, 2012. – 16 с.

63. Ляшенко, И. С. Трубно-перинеальное бесплодие – самая частая причина стерильности женщин / И. С. Ляшенко // Молодой ученый. – 2017. – № 14–2 (148). – С. 31–33.

64. Макухина, Т. Б. Роль инвазивных методов в диагностике аденомиоза / Т. Б. Макухина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 47–50.

65. Малышкина, Д. А. Эффективность дооперационной диагностики распространенных форм эндометриоза / Д. А. Малышкина, С. Н. Нагорный, А. М. Герасимов // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. – 2016. – С. 145–147.

66. Маржевская, А. М. Репродуктивные нарушения у больных эндометриозом и их коррекция (научный обзор) / А. М. Маржевская, С. В. Рищук, С. Н. Гусев [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2014. – № 53. – С. 59–71.

67. Марченко, Л. А. Преимущества лечения эндометриоза с использованием непрерывного режима оральных контрацептивов / Л. А. Марченко // *Consilium medicum*. – 2007. – № 9 (6). – С. 16–22.

68. Махотин, А. А. Возможности эхопозитивного контрастирования при ультразвуковой диагностике изменений миометрия / А. А. Махотин, С. А. Курганов, Н. Е. Махотина // *Медицинская визуализация*. – 2006. – № 5. – С. 95–104.

69. Мельников, М. В. Диагностика и тактика хирургического лечения инфилтративного эндометриоза у пациенток репродуктивного возраста / М. В. Мельников, В. Д. Чупрынин, С. И. Аскольская [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 7. – С. 42–49.

70. Михнина, Е. А. Гормональные и иммунологические нарушения в формировании патологии эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Е. А. Михнина, Н. И. Давыдова, Н. М. Калинина, В. Н. Эллиниди // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2006. – № 4, LV. – С. 87–100.

71. Могильная, Г. М. Морфометрическая характеристика ядер клеток переходной зоны миометрия при аденомиозе / Г. М. Могильная, И. И. Куценко, А. Н. Симовоник // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2016. – № 3. – С. 88–91.

72. Озерская, И. А. Эхография в гинекологии / И. А. Озерская. – М. : Видар, 2013. – 564 с.

73. Оразов, М. Р. Возможности метода магнитно-резонансной томографии в диагностике аденомиоза с тазовым болевым синдромом / М. Р. Оразов // *Московский хирургический журнал*. – 2014. – № 4 (38). – С. 25–28.

74. Оразов, М. Р. Современная концепция патогенеза синдрома хронической тазовой боли, индуцированной аденомиозом / М. Р. Оразов, Я. Р. Бикмаева, Д. С. Новгинов [и др.] // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. – 2016. – № 2. – С. 127–132.

75. Оразов, М. Р. Диеногест в лечении хронической тазовой боли при аденомиозе / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // *Мед.-соц. проблемы семьи*. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 15–17.

76. Подзолкова, Н. М. Диагностическая ценность лучевых и эндоскопических методов диагностики аденомиоза тела матки / Н. М. Подзолкова, О. Л. Глазкова, Н. В. Ермишина [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – Пантори, 2005. – С. 86–87.

77. Подзолкова, Н. М. Дооперационная диагностика аденомиоза: возможности и перспективы комплексного использования лучевых и эндоскопических методов исследования / Н. М. Подзолкова, О. Л. Глазкова, А. Г. Львова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2007. – № 2. – С. 62–70.

78. Поморцев, А. В. Ультразвуковая диагностика аденомиоза / А. В. Поморцев, К. А. Лобанов, А. Г. Зубахин, Т. Б. Макухина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 2 (151). – С. 116–122.

79. Прилепская, В. Н. Руководство по контрацепции / В. Н. Прилепская. – М., 2006. – 400 с.

80. Прилепская, В. Н. Эндометриоз: от трудностей диагностики к новым возможностям терапии / В. Н. Прилепская, Е. В. Иванова, А. В. Тагиева, А. Б. Летуновская // Consilium Medicum. – 2012. – № 4.

81. Прилепская, В. П. Диеногест (фармакологические, клинические и лечебные эффекты) / В. П. Прилепская, Л. И. Острейкова. – М., 2005. – 62 с.

82. Радзинский, В. Е. Аденомиоз – болезнь загадок и предположений. Перспективы постгеномных исследований / В. Е. Радзинский, А. В. Сорокина, Р. Х. Зиганшин, Г. П. Арапиди // Доктор.Ру. Общая эндокринология. – 2011. – № 9 (68). – С. 28–31.

83. Радзинский, В. Е. Эндометриоз: лечить или не лечить, а если да, то чем? / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина // Фарматека. – 2009. – № 9. – С. 64–67.

84. Рогожин, В. А. МРТ в гинекологической практике / В. А. Рогожин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 27–40.

85. Рухляда, Н. Н. Клинико-морфологическая диагностика и обоснование тактики эндохирургического лечения аденомиоза у женщин репродуктивного

возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Рухляда Николай Николаевичу – СПб., 2004. – 269 с.

86. Савельева, Г. М. Гистероскопия: Атлас и руководство / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Л. М. Каппушева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 248 с.

87. Савченко, Т. Н. Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения / Т. Н. Савченко, А. З. Хашукоева, И. Ю. Ильина [и др.]. // Лечащий врач. – 2014. – № 12. – С. 8–10.

88. Семенов, И. А. Особенности регионарного кровообращения при аденомиозе : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.01 / Семенов Игорь Александрович. – СПб., 2007. – 151 с.

89. Сергиеня, О. В. Возможности магнитно-резонансной томографии в визуализации структурных изменений органов малого таза у женщин репродуктивного возраста при бесплодии / О. В. Сергиеня, Е. А. Юхно, Е. А. Павловская [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 119–128.

90. Сидорова, И. С. Клинико-патогенетические варианты аденомиоза и перспективы целевой терапии / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 38–42.

91. Сеницын, В. Е. Современная магнитно-резонансная томография / В. Е. Сеницын, С. П. Морозов // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 4. – С. 3–8.

92. Синчихин, С. П. Триада симптомов в алгоритме диагностики эндометриоза органов малого таза / С. П. Синчихин, О. Г. Магакян, С. Г. Магакян, О. Б. Мамиев // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 76–80.

93. Смирнова, Т. Л. Рациональная терапия эндометриоза у женщин репродуктивного возраста / Т. Л. Смирнова, Т. А. Алексеева, И. В. Шаимова // Новая наука: современное состояние и пути развития. – 2016. – № 8. – С. 28–31.

94. Сонова, М. М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза / М. М. Сонова // Журнал Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2010. – № 2. – С. 24–35.

95. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) / под ред. Л. В. Адамян. – М., 2015. – 92 с.
96. Столярова, И. В. Оценка диагностической эффективности методики диффузно-взвешенных МР-изображений в диагностике патологии тела матки / И. В. Столярова, Е. К. Яковлева, В. В. Шаракова // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 986–993.
97. Стрижаков, А. Н. Трансвагинальная эхография: 2Д и 3Д методы / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. – М., 2006. – 157 с.
98. Стрижаков, А. Н. Эндометриоз: спорное и нерешенное / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов // Врач. – 2006. – № 9. – С. 5–8.
99. Стрижаков, А. Н. Распространенный эндометриоз: тактика органосберегающего хирургического лечения / А. Н. Стрижаков, А. Г. Косаченко, А. И. Давыдов [и др.]. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 66–73.
100. Сухих, Г. Т. Репродуктивное здоровье семьи / Г. Т. Сухих, Адамян Л. В. // Проблемы репродукции. – 2008. – № 5. – С. 1–10.
101. Тапильская, Н. И. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия / Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков, Т. Б. Шанина // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С. 62–68.
102. Тарламазян, А. В. Проблема диагностики ретроцервикального эндометриоза / А. В. Тарламазян, У. В. Столярова, И. В. Нейфельд // Научный альманах. – 2015. – № 7 (9). – С. 917–921.
103. Тухбатуллин, М. Г. Эхография в диагностике аденомиоза / М. Г. Тухбатуллин, Г. Р. Ахунова, Р. Р. Ахунова // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 32–36.
104. Унанян, А. Л. Аденомиоз и комбинированная гормональная контрацепция: непростые отношения / А. Л. Унанян, С. Э. Аракелов, Т. Д. Гуриев // Доктор.Ру. Гинекология. – 2015. – № 11 (112). – С. 29–32.

105. Унанян, А. Л. Активный и неактивный аденомиоз: клинимо-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Е. А. Коган // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 25–30.
106. Унанян, А. Л. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Е. А. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 10–13.
107. Фадеева, Н. И. Аденомиоз: новые возможности терапии / Н. И. Фадеева, С. Д. Яворская, О. В. Долина [и др.] // Медицинские новости. – 2017. – № 5 (272). – С. 13–15.
108. Федорова, Е. В. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии / Е. В. Федорова, А. Д. Липман. – М. : Видар, 2002. – 104 с.
109. Хамошина, М. Б. Медикаментозная терапия эндометриоза: возможности и перспективы / М. Б. Хамошина, М. И. Вахабова, Е. А. Калинина // Мед. совет. – 2013. – № 8-1. – С. 23–27.
110. Цвелев, Ю. В. Эндометриоз: современные взгляды на этиологию, терминологию и классификацию / Ю. В. Цвелев, В. Г. Абашин, А. А. Шмидт // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – № 4 (20). – С. 42–47.
111. Цхай, В. Б. Современные методы оперативного лечения тяжелых форм аденомиоза / В. Б. Цхай, Н. Ю. Цыганкова // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. – № 2 (98). – С. 22–31.
112. Чупрынин, В. Д. Современные представления о тактике ведения больных с инфильтративным эндометриозом / В. Д. Чупрынин, М. В. Мельников, Н. А. Вуралкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. – С. 16–22.
113. Шкляр, А. А. Трудности диагностики узловой и диффузной форм аденомиоза / А. А. Шкляр, Л. В. Адамян, Е. А. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 67–72.

114. Шуляк, И. Ю. Фолликулогенез при различных формах эндометриоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Шуляк Инна Юрьевна– Москва, 2009. – 24 с.
115. Щукина, Н. А. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза / Н. А. Щукина, С. Н. Буянова // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 14. – С. 1002–1005.
116. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л. В. Адамян. – М., 2013. – 86 с.
117. Ярмолинская, М. И. Клиника и диагностика генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская, Е. И. Русина, А. Р. Хачатурян, М. С. Флорова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 5. – С. 4–21.
118. Ярмолинская, М. И. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом / М. И. Ярмолинская, М. С. Флорова // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 70–79.
119. Яроцкая, Е. Л. Тазовые боли в гинекологии: современные подходы к обследованию, лечению и реабилитации больных / Е. Л. Яроцкая // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2016, № 2. – С. 82–94.
120. Abbott, J. Laparoscopic excision of endometriosis a randomized, placebo-controlled trial / J. Abbott, J. Hawe, D. Hunter [et al.] // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 82. – P. 878–884.
121. Alabiso, G. Adenomyosis: What the Patient Needs / G. Alabiso, L. Alio, S. Arena [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2016. – № 23 (4). – P. 476–488.
122. Altmäe, S. Guidelines for the design, analysis and interpretation of 'omics' data: focus on human endometrium / S. Altmäe, F. J. Esteban, A. Stavreus-Evers [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. 12–28.
123. Anderson, N. L. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects / N. L. Anderson, N. G. Anderson // Mol. Cell. Proteomics. – 2002. – Vol. 1, iss.11. – P. 845–867.
124. Barbieri, R. L. Etiology and epidemiology of endometriosis / R. L. Barbieri // Am. J. Obstet. Gynec. – 2000. – № 162 (2). – P. 565–567.

125. Bergeron, C. Pathology and physiopathology of adenomyosis / C. Bergeron, F. Amant, A. Ferenczy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – № 20. – P. 511–521.
126. Bergqvist, A. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis / A. Bergqvist, T. Theorell // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2001. – Vol. 80, № 7. – P. 628–637.
127. Bilotas, M. Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls / M. Bilotas, R. I. Baranão, R. Buquet [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22, N 3. – P. 644–653.
128. Brawn, J. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis / J. Brawn, M. Morotti, K. T. Zondervan [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20, iss. 5. – P. 737–747.
129. Bromley, B. Adenomyosis: sonographic findings and diagnostic accuracy / B. Bromley // *J. Ultrasound. Med.* – 2000. – Vol. 19. – P. 529–534.
130. Brosens, J. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome / J. Brosens // *Hum Reprod.* – 2004. – № 19 (2). – P. 352–356.
131. Brosens, I. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis / I. Brosens, J. J. Brosens, L. Fusi, [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – № 98. – P. 30–35.
132. Bulin, S. E. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance / S. E. Bulin, K. M. Zeitoun, K. Takayama [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2000. – № 25. – P. 35–42.
133. Bulun, S. E. Endometriosis / S. E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, N 3. – P. 268–279.
134. Campo, S. Adenomyosis and infertility / S. Campo, V. Campo, G. Benagiano // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012 Jan. – № 24 (1). – P. 35–46.
135. Carvalho, L. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. Review / L. Carvalho, S. Podgaec, M. Bellodi-Privato [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2011. – № 18. – P. 419–27.

136. Champaneria, R. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy / R. Champaneria, P. Abedin, J. Daniels [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2010. – № 89. – P. 1374–1384.
137. Chan, C. L. Balloon endometrial thermoablation—an alternative management of adenomyosis with menorrhagia and dysmenorrhea / C. L. Chan, V. Annapoor-na, A. C. Roy, S. C Ng. // *Med. J. Malaysia.* – 2001. – Vol. 56. – P. 370–373.
138. Chapron, C. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions / C. Chapron, A. Bourret, N. Chopin, [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – № 25 (4). – P. 884–889.
139. Chapron, C. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification / C. Chapron, A. Fauconnier, M. Vieira [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – P. 157–161.
140. Consensus on current management of endometriosis / Neil P. Johnson, Lone Hummelshoj for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium *Hum. Reprod.* – Advance Access published March 25, 2013.
141. Cosson, M. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: Results of a prospective, multicenter, randomized study / M. Cosson, D. Querleu, J. Donnez [et al.] // *Fertil Steril.* – 2002. – № 77 (4). – P. 684–692.
142. Daraï, E. Relevance of quality of life questionnaires in women with endometriosis. *Gynecol* / E. Daraï, C. Coutant, M. Bazot [et al.] // *Obstet. Fertil.* – 2009. – Vol. 37, № 3. – P.240–245.
143. Devlieger, R. Uterine adenomyosis in the infertility clinic / R. Devlieger, T. D'Hooghe, D. Timmerman // *Hum. Reproduct. Update.* – 2003. – Vol. 9 (2). – P. 139–147.
144. Di Donato, N. A simple sonographic sign associated to the presence of adenomyosis / N. Di Donato, V. Bertoldo, G. Montanari [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014.

145. Dijk, L. J. The European Society of Human Reproduction and Embryology guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: an electronic guideline implementability appraisal / L. J. Dijk, W. L. Nelen, T. M. D'Hooghe [et al.] // *Implement. Sci.* – 2011. – Vol. 19, iss. 6. – P. 7.

146. Donnez, J. Laparoscopic management of peritoneal endometriosis, endometriotic cysts, and rectovaginal adenomyosis / J. Donnez, M. Smets, P. Jadoul // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 997. – P. 274–281.

147. Dueholm, M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery / M. Dueholm [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017.

148. Eisenberg, V. H. Sonographic Signs of Adenomyosis Are Prevalent in Women Undergoing Surgery for Endometriosis and May Suggest a Higher Risk of Infertility / V. H. Eisenberg, N. Arbib, E. Schiff [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – P. 8967803.

149. Emons, G. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias / G. Emons, M. W. Beckmann, D. Schmidt, P. Mallmann // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2015. – № 75 (2). – P. 135–136.

150. Erickson, G. F. [...] / G. F. Erickson, S. Shimasaki // *Fertil. and Steril.* – 2001. – Vol. 76, N 5. – P. 943–949.

151. Exacoustos, C. Three dimensional evaluation of adenomyosis: correlation of sonographic findings to histology / C. Exacoustos, L. Brienza, A. G. Cillis, [et al.] // *Ultrasound in obstetrics and gynecology.* – 2009. – № 34, suppl. 1. – P. 20.

152. Exacoustos, C. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology / C. Exacoustos, L. Brienza, A. D. Giovanni [et al.] // *Ultrasound in nobstetrics and gynecology.* – 2011. – № 37. – P. 471–479.

153. Falcone, T. Clinical management of endometriosis / T. Falcone, D. I. Lebovic // *Obstet. Gynec.* – 2011. – № 118 (3). – P. 691–705.

154. Fauconnier, A. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis / A. Fauconnier, C. Chapron, J. B. Dubuisson // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol. 78. – P. 719–726.
155. Fernandez, C. Adenomyosis visualized during hysteroscopy / C. Fernandez, P. Ricci, E. Fernandez // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2007. – № 14. – P. 555–556.
156. Fernando, S. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies / S. Fernando, S. Breheny, A. M. Jaques [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – № 91. – P. 325–330.
157. Ferrero, S. Dyspareunia and quality of sex life after laparoscopic excision of endometriosis and postoperative administration of triptorelin / S. Ferrero, L. H. Abamonte, M. Parisi [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – № 87 (10). – P. 227–229.
158. Fujishita, A. Modified reduction surgery for adenomyosis: a preliminary report of the transverse H incision technique / A. Fujishita, H. Masuzaki, K. N. Khan [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2004. – № 57. – P. 132–138.
159. Garcia-Velasco, J. A. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch / J. A. Garcia-Velasco, E. Somigliana // *Hum. Reprod.* – 2009. – № 24 (3). – P. 496–501.
160. Gordts, S. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis / S. Gordts, G. Grimbizis, R. Campo // *Fertil. Steril.* – 2018 Mar. – № 109 (3). – P. 380–388.
161. Graziano, A. Diagnostic findings in adenomyosis a pictorial review on the major concerns / A. Graziano, G. Lo Monte, I. Piva [et al.] // *Eur. Rev. Pharmac. Sci.* – 2015. – № 19 (7). – P. 1146–1154.
162. Greco, E. Etiopathogenesis of endometriosis related infertility / E. Greco, M. Pellicano, A. Di Spiezio Sardo [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2004. – № 56 (3). – P. 259–270.
163. Griffiths A. N., Koutsouridou R. N., Penketh R. J. Predicting the presence of rectovaginal endometriosis from the clinical history: a retrospective observational study / A. N. Griffiths, R. N. Koutsouridou, R. J Penketh. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 493–495.

164. Grimbizis, G. F. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis / G. F. Grimbizis, T. Mikos, B. Tarlatzis // *Fertil. Steril.* – 2014. – № 101 (2). – P. 472–487.
165. Harkki, P. Endometriosis and assisted reproduction techniques / P. Harkki, A. Tiitinen, O. Ylikorkala // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1205. – P. 207–213.
166. Hernández Guerrero, C. A. Endometriosis and discouragement of immunology cytotoxic characteristics / C. A. Hernández Guerrero, R. Tlapanco Barba, C. Ramos Pérez [et al.] // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2003. – № 71. – P. 559–574.
167. Hughes, E. [...] / E. Hughes [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – P. CD000155.
168. Imaoka, I. MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy / I. Imaoka, S. M. Ascher, K. Sugimura [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2002. – № 15. – P. 285–290.
169. Jess, T. Increased risk of inflammatory bowel disease in women with endometriosis: a nationwide Danish cohort study / T. Jess, M. Frisch [et al.] // *Gut.* – 2012. – № 61. – P. 31279–1283.
170. Kappou, D. Medical treatments for endometriosis / D. Kappou, M. Mataliotakis, I. Matalliotakis // *Minerva Ginecol.* – 2010. – № 62. – P. 415–432.
171. Kennedy, S. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis / S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – № 20. – P. 2698–2704.
172. Köhler, G. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis / G. Köhler, Th. A. Faustmann, Ch. Gerlinger [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 108, N 1. – P. 21–25.
173. Kunz, G. Adenomyosis in endometriosis prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging / G. Kunz, D. Beil, P. Huppert [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2309–2316.
174. Kupesic, S. Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler / S. Kupesic, A. Kurjak // *Fertil. Steril.* – 1993. – № 60 (3). – P. 439–443.

175. Lacheta, J. Uterine adenomyosis: pathogenesis, diagnostics, symptomatology and treatment / J. Lacheta. // *Ceska Gynekol.* – 2019 Spring. – № 84 (3). – P. 240–246.

176. Laschke, M. W. Anti-angiogenetic treatment strategies for the therapy of endometriosis / M. W. Laschke, M. D. Menger. // *Hum. Reprod. Update.* – 2012. – № 18. – P. 682–702.

177. Leyendecker, G. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study / G. Leyendecker, A. Bilgicyildirim, M. Inacker [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014 Sep. 21.

178. Leyland, N. Endometriosis: diagnosis and management / N. Leyland, R. Casper, P. Laberge, S. S. Singh // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2010. – Vol. 32, N 7, suppl. 2. – P. S1–S2.

179. Levy, G. An update on adenomyosis / G. Levy, A. Dehaene, N. Laurent [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging.* – 2013. – № 94 (1). – P. 3–25.

180. Littman, E. Role of laparoscopic treatment of endometriosis inpatients with failed in vitro fertilization cycles / E. Littman, L. Giudice, R. Lathi [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – № 84. – P. 1574–1578.

181. Luciano, D. E. Three-dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus / D. E. Luciano, C. Exacoustos, L. Albrecht [et al.] // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2013. – № 20. – P. 803–810.

182. Maheshwari, A. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes / A. Maheshwari, S. Gurunath, F. Fatima, S. Bhattacharya // *Hum. Reprod. Update.* – 2012. – Vol. 18, № 4. – P. 374–392.

183. Malak, M. Risk factors for ectopic pregnancy after in vitro fertilization treatment / M. Malak // *J. Obstet. Gynecol. Can.* – 2014. – Vol. 23, № 8. – P. 617–619.

184. Matalliotakis, I. M. Twenty-year history of endometriosis-associated pelvic pain: too much surgery or not enough? / I. M. Matalliotakis, N. G. Mahutte, A. G. Goumenou, A. Arici // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – № 188 (4). – P. 1103–1114.

185. Matalliotakis, I. High rate of allergies among women with endometriosis / I. Matalliotakis [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2012. – № 32. – P. 291–293.
186. Maubon, A. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure / A. Maubon, A. Faury, M. Kapella [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2010. – № 36. – P. 611–618.
187. Metzger, D. A. Histologic features associated with hormonal responsiveness of ectopic endometrium / D. A. Metzger, C. A. Szpan, A. F. Haney // Fertil. Steril. – 1993. – Vol. 59, N 1. – P. 83–88.
188. Momoeda, M. Randomized double-blind, multicentre, parallel-group dose-response study of dienogest in patients with endometriosis / M. Momoeda, Y. Taketani // J. Pharmacol. Ther. – 2007. – № 35. – P. 769–783.
189. Moriuta, M. Laparoscopic excision of myometrial adenomyomas in patients with adenomyosis uteri and main symptoms of severe dysmenorrhea and hypermenorrhea. / M. Moriuta [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2004. – Vol. 17. – P. 86–95.
190. Mueck, O. A. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis / O. A. Mueck // Expert Rev. Obstet. Gynecol. – 2011. – № 6 (1). – P. 5–15.
191. Naftalin, J. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing / J. Naftalin, D. Jurkovic // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 1–11.
192. Nguyen, M. S. S. Adenomyomatosis / M. S. Nguyen, S. Voci // Ultrasound. Q. – 2013. – № 29 (3). – P. 215–217.
193. Nielsen, N. M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome / N. M. Nielsen [et al.] // Hum. Reprod. – 2011. – № 26. – P. 1555–1559.
194. Nnoaham, K. E. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study / K. E. Nnoaham, L. Hummelshoj, S. H. Kennedy [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – № 98 (3). – P. 692–701.

195. Nnoaham, K. E. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries / K. E. Nnoaham, L. Hummelshoj, P. Webster [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 366–373.
196. Nothnick, W. B. Treating endometriosis as an autoimmune disease / W. B. Nothnick // *Fertil. Steril.* – 2001. – № 76. – P. 223–231.
197. Osuga, Y. Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective / Y. Osuga // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2008. – Vol. 66, suppl. 1. – P. 3–9.
198. Parazzini, F. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Result from a prospective multicentric study in Italy / F. Parazzini, [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – № 143. – P. 103–106.
199. Pellicer, A. Endometrial quality in infertile women with endometriosis / A. Pellicer [et al.] // *Abstract Annals of the New York Academy. Sciences.* – 2001. – № 943. – P. 122–130.
200. Perello, M. F. Endometriotic Pain Is Associated with Adenomyosis but Not with the Compartments Affected by Deep Infiltrating Endometriosis / M. F. Perello, M. A. Martinez-Zamora, X. Torres [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2017. – № 82 (3). – P. 240–246.
201. Petraglia, F. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment / F. Petraglia, D. Hornung, C. Seitz [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 285, N 1. – P. 167–173.
202. Quibel, A. General practitioners and the challenge of endometriosis screening and care: results of a survey / A. Quibel, L. Puscasiu, L. Marpeau, H. Roman // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2012. – № 41 (6). – P. 372–380.
203. Reed, S. D. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia / S. D. Reed, L. F. Voigt, K. M. Newton [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – № 113. – P. 655–662.

204. Rogers, P. A. Priorities for endometriosis research: recommendations from an International Consensus Workshop / P. A. Rogers, T. M. D'Hooghe, A. FazJeabas [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2009. – № 16 (4). – P. 335–346.
205. Sallam, H. N. [...] / H. N. Sallam [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – P. CD004635.
206. Sallam, H. N. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis / H. N. Sallam, J. A. Garcia-Velasco, S. Dias, A. Arici // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006 Jan 25. – № 1. – P. CD004635.
207. Saremi, A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique / A. Saremi, H. Bahrami, P. Salehian [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – № 28. – P. 753–760.
208. Sasagawa, S. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in trans-activation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile / S. Sasagawa, Y. Shimizu, H. Kami [et al.] // *Steroids.* – 2008. – № 73. – P.222–231.
209. Savelli, L. Transvaginal sonography for the assessment of ovarian and pelvic endometriosis: how deep is our understanding? / L. Savelli // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2009. – № 33 (5). – P. 497–501.
210. Seitz, C. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study / C. Seitz, C. Gerlinger, T. Faustmann, T. Strowitzki // *Fertil. Steril.* – 2009. – № 92. – P. S107.
211. Schindler, A. E. High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis / A. E. Schindler, B. Christensen, A. Henkel, [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2006. – № 22. – P. 9–17.
212. Shimitsu, Y. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin DI gene expression / Y. Shimitsu, T. Takeuchi, S. Mita. [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2009. – № 15. – P. 693–701.
213. Sitruk-Ware, R. Progesterone and related progestins: potential new health benefits / R. Sitruk-Ware, M. El-Etr // *Climacteric.* – 2013. – № 16. – P. 1–10.

214. Soave, I. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility / I. Soave, J. M. Wenger, N. Pluchino, R. Marci // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2018 May. – № 34 (5). – P. 839–849.

215. Di Donato, N. The Significance of MRI Evaluation of the Uterine Junctional Zone in the Early Diagnosis of Adenomyosis / Di N. Donato, A. Husic-Selimovic, A. Carovac. [et al.] // *Acta Inform. Med.* – 2016. – № 24 (2). – P. 103–106.

216. Somigliana, E. Adhesion Prevention in Endometriosis: A Neglected Critical Challenge / E. Somigliana, P. Vigano, L. Benaglia [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2012 August 9. – Iss. 4. – P. 415–421.

217. Stephansson, O. Endometriosis, assisted reproduction technology and risk of adverse pregnancy outcome / O. Stephansson, H. Kieler, F. Granath, H. Falconer // *Hum. Reprod.* – 2009. – № 24. – P. 2341–2347.

218. Strowitzki, Th. Ienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study / Th. Strowitzki, T. Faustmann, Ch. Gerlinger, Ch. Seitz // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 151, N 2. – P. 193–198.

219. Sudderuddin, S. MRI appearances of benign uterine disease / S. Sudderuddin, E. Helbren, M. Telesca, [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2014. – № 69 (11). – P. 1094–1095.

220. Syrop, C. H. A comparison of peritoneal fluid parameters of infertile patients and the subsequent occurrence of pregnancy / C. H. Syrop, J. Halme // *Fertil. Steril.* – 1986. – № 46. – P. 631–635.

221. Tamai, K. Spectrum of MR features in adenomyosis / K. Tamai, K. Koyama, S. Umeoka [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – № 20 (4). – P. 583–602.

222. Tamura, H. The clinical outcome of Dienogest treatment followed by in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with endometriosis / H. Tamura, H. Yoshida, H. Kikuchi [et al.] // *J. Ovarian. Res.* – 2019 Dec 12. – № 12 (1). – P. 123.

223. Taylor, M. M. Endometriosis –A Missed Malady / M. M. Taylor // AORN J. – 2003. – № 77 (2). – P. 297–313.
224. Tesone, M. The role of GnRH analogues in endometriosis-associated apoptosis and angiogenesis / M. Tesone, M. Bilotas, R. I. Baranao, G. Meresman // Gynecol. Obstet. Invest. – 2008. – Vol. 66, suppl. 1. – P. 10–18.
225. Tocci, A. Adenomyosis and «endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease» are two different entities / A. Tocci, E. Greco, F. M. Ubaldi // Reprod. BioMed. Online 2008. – № 17 (2). – P. 285–291.
226. Tokushige, N. High density of small nerve fibres in functional layer of the endometrium in women with endometriosis / N. Tokushige, R. Markham, P. Russell, I. S. Fraser // Hum. Reprod. – 2006. – № 21. – P. 782–787.
227. Uysal S., Özbay E. P., Ekinci T. [et al.] Endometrial spiral artery Doppler parameters in unexplained infertility patients: is endometrial perfusion an important factor in the etiopathogenesis? / S. Uysal, E. P. Özbay, T. Ekinci [et al.] // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. – 2012. – Vol. 13, N 3. – P. 169–171.
228. Vannuccini, S. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome / S. Vannuccini, V. L. Clifton, I. S. Fraser [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2016 Jan–Feb. – № 22 (1). – P. 104–115.
229. Vannuccini, S. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis / S. Vannuccini, S. Luisi, C. Tosti [et al.] // Fertil. Steril. – 2018 Mar. – № 109 (3). – P. 398–405.
230. Vercellini, P. Uterine adenomyosis and in vitro Fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, D. Consonni, D. Dridi, [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – № 29 (5). – P. 964–977.
231. Vlahos, N. F. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome / N. F. Vlahos, T. D. Theodoridis, G. A. Partsinevelos // Biomed. Res. Int. – 2017. – № 2017. – P. 5926470.
232. Wang, P. H. Wound endometriosis: risk factor evaluation and treatment / P. H. Wang, C. M. Juang, H. T. Chao [et al.] // J. Chin. Med. Assoc. – 2003. – № 66 (2). – P. 113–119.

233. Wykes, C. B. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review / C. B. Wykes, T. J. Clark, K. S. Khan // BJOG. – 2004. – № 111. – P. 1204–1212.

234. Yen, C. F. Implantation markers are decreased in endometrium of women with adenomyosis during the implantation windows / C. F. Yen , M. Basar , G. Kizilay [et al.] // Fertility and Sterility. – 2006. – № 86, suppl. 1. – P. 550.

235. Younes G., Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review / G. Younes, T. Tulandi // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2018 Feb. – № 25 (2). – P. 265–276.