

МЕДЖИДОВА АЙШАТ МЕДЖИДОВНА

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

**3.1.4 Акушерство и гинекология
(медицинские науки)**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Махачкала - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Эседова Асият Эседовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Зуев Владимир Михайлович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, профессор

доктор медицинских наук, профессор

Геворкян Марияна Арамовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор

Ведущая организация :

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «___» _____ 202... г. в 14:00 часов на заседании диссертационного 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2021г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Бесплодие в браке – одна из наиболее важных и сложных медико-социальных проблем. По результатам эпидемиологических исследований, частота бесплодия в браке колеблется в пределах от 8 до 29% и не имеет тенденции к снижению [Исамухамедова М.А., Шамсиева Л.Э., 2013; Балан В.Е., Орлова С.А., 2016г.].

Одной из основных причин развития бесплодия является наружный генитальный эндометриоз. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, в том числе проводимой с целью уточнения причины бесплодия, составляет 20-55% [Адамян Л.В., 2013; Щербакова Л.Н., 2020; Кочурина Д.А., 2019; Оразов М.Р., Радзинский В.Е. 2019; Lessey D.A. 2011; Xing W., Lin H., Wu Z. 2016]. Среди пациенток с эндометриозом бесплодием страдают 35-50% [Адамян Л.В., 2017; Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. 2018]. Среди обращающихся в центры вспомогательных репродуктивных технологий для проведения ЭКО более 30% пациенток имеет наружный генитальный эндометриоз [Адамян Л.В., Андреева Е.Н. и др., 2013; Вартанян Э.В., 2015; Quibel A., Puscasiu L., 2012].

Несмотря на углубленные исследования проблемы бесплодия, обусловленного эндометриозом, до конца не выяснены механизмы взаимосвязи этих состояний, к которым относят изменение анатомии тазовых органов, эндокринные нарушения, патологические гормональные и клеточно-опосредованные функции эндометрия, изменение функции париетальной и висцеральной брюшины, отсутствие овуляции, гиперэстрогения, хроническое воспаление и иммунные расстройства [Радзинский В.Е., 2016; Прилепская В.Н., 2017.; Ярмолинская М.И., 2019].

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

Степень разработанности темы исследования

Учитывая высокое распространение аденомиоза I-II степени распространения в развитии бесплодия у пациенток [Исамухамедова М.А., Шамсиева Л.Э., 2013; Балан В.Е., Орлова С.А., 2016], отсутствие единого мнения в

отношении тактики их ведения [Адамян Л.В., 2013; Щербакова Л.Н., Кочурина Д.А., 2019; Ярмолинская М.И. 2020; Xing W., Lin H., Wu Z. 2016], необходимо более глубокое изучения этиопатогенеза, выработки оптимальных алгоритмов диагностики и лечения бесплодия у пациенток в сочетании с внутренним генитальным эндометриозом. Продолжаются поиски методов преодоления бесплодия, ассоциированного с аденомиозом I-II степени распространения.

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. Установить особенности гормонального статуса у пациенток с внутренним генитальным эндометриозом
4. Разработать алгоритм обследования пациенток с бесплодием и генитальным эндометриозом
5. Выяснить эффективность различных методов лечения пациенток с бесплодием и внутренним генитальным эндометриозом

Научная новизна

В результате проведенных исследований получен ряд научных данных, имеющих как теоретическое, так и практическое значение (патент на изобретение № 2715097 от 23.10.2019).

Изучены особенности гормонального статуса у пациенток с внутренним генитальным эндометриозом и проведен сравнительный анализ с эндометриозом другой локализации.

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

результатов в ходе проведенного нами исследования с целью повышения частоты наступления беременностей.

Теоретическая и 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.

Полученные результаты позволяют выработать тактику ведения пациенток с бесплодием, ассоциированного с внутренним генитальным эндометриозом, направленную на увеличение частоты наступления беременности.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в виде проспективного сравнительного исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений. Установлено качественное и количественное соответствие результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по теме диссертации и в группе контроля. В ходе исследования использованы объективные методы инструментальной диагностики, современные методики сбора, хранения и обработки информации, обоснован подбор единиц наблюдения, критериев включения в исследование. В работе применено значительное количество современных статистических методик для тщательной отработки и интерпретации полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациентки с аденомиозом I-II степени распространения 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 I-II степени распространения и бесплодием являются результаты УЗИ органов малого таза (измерение объема матки и толщины переходной зоны).

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

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством пациенток, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертации

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Минздрава России и сотрудников гинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Родильный дом №2 им. Р.А. Каримова».

Личный вклад автора

Автор принимала участие в работе на всех этапах работы и клинико-лабораторного исследования, осуществляла набор пациентов в исследование, их клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, заполняла специально разработанные для данного исследования учетные формы и клинические карты. Автором проводилось динамическое наблюдение за больными с выполнением всего необходимого объема обследования. Лично автором проведена статистическая обработка обобщенного материала, сделаны научные выводы и изложены практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 – Акушерства и гинекология. Результаты проведенного исследования

соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Разработанная схема комплексного обследования пациенток с аденомиозом I-II степени распространения и бесплодием, алгоритм ведения и лечения с учетом результатов обследования, полученных в ходе динамического наблюдения, применяются в работе отделения оперативной гинекологии Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Родильный дом №2 им. Р.А. Каримова» и включены в учебную программу на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для студентов V курса, клинических ординаторов, аспирантов.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 112 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 12 таблицами. Библиографический указатель литературы включает 236 источников, из них 119 – отечественных и 116 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Дагестанского государственного медицинского университета (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Эседова А.Э.) на клинических базах кафедры - Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства», Махачкалинская клиническая больница ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России, Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Махачкалинский родильный дом № 1».

Критериями включения в исследование явилось наличие у пациенток аденомиоза I-II степени распространения, основной жалобой которых явилось отсутствие беременности в течение 3-5 лет.

В ходе исследования обследовано 150 пациенток репродуктивного возраста, подписавшие информировано принять участие в исследовании. Из них 120 пациенток (80,0%) с первичным или вторичным бесплодием и аденомиозом I-II степени распространения, и 30 здоровых женщин, планирующих беременность в ближайшее время.

1-ю группу составили 60 женщин (40,0%) с аденомиозом I-II степени и бесплодием, которым было выполнено оперативное вмешательство в объеме: лапароскопия, коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза при их наличии, хромогидротубация, гистероскопия, цуг-биопсия эндометрия по поводу бесплодия с целью исключения трубно-перитонеального фактора. Данная группа была разделена на 2 подгруппы: 1А подгруппу составили 30 пациенток (20,0%), за которыми после оперативного лечения проводили динамическое наблюдение в ожидании реализации репродуктивной функции в течение 1 года; 1Б подгруппу составили так же 30 пациенток (20,0%), которым после оперативного лечения было рекомендовано медикаментозное лечение прогестинами (диеноргест) в течение 6 месяцев. После чего за пациентками проводили динамическое наблюдение в ожидании наступления беременности в течение 1 года.

Во 2-ю группу (группу сравнения) вошли 60 пациенток (40,0%) с аденомиозом I-II степени и бесплодием, которым не проводилось оперативное вмешательство (отказ пациентки от предложенного хирургического вмешательства). Данная группа была разделена на две подгруппы: 2А подгруппу составили 30 женщин (20,0%), за которыми проводили динамическое наблюдение в ожидании наступления беременности в течение 1 года; 2Б подгруппу составили 30 пациенток (20,0%), которым первым этапом проводили консервативное лечение прогестинами (диеноргест) в течение 6 месяцев. После чего за пациентками проводили динамическое наблюдение в течение 1-го года в ожидании реализации репродуктивной функции.

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

Критерии исключения: возраст пациенток (моложе 18 лет и старше 40 лет), наличие других причин бесплодия таких, как пороки развития матки, хромосомные патологии супругов, иммунологическое бесплодие, 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 группе – $29,2 \pm 2,6$ лет (от 23 до 34 лет), в 3 группе – $29,2 \pm 2,2$ лет (от 24 до 32 лет). Отмечался только незначительный сдвиг в сторону увеличения возраста у пациенток 1-й группы, что можно объяснить, по всей видимости, более длительным заболеванием, 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 54кг до 76кг, рост - от 160см до 172см, ИМТ - от 21,1 до $29,2 \text{ кг/м}^2$.

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. При сборе гинекологического анамнеза значимых отличий у пациенток обследуемых групп выявлено не было. Как было сказано, в основную группу и группу сравнения были включены пациентки с аденомиозом I-II степени (120 пациенток из 150 (80,0%)), в 3 группе у пациенток данной патологии выявлено не было (20,0%). Аденомиоз I степени распространения был обнаружен у 32 пациенток 1-й группы (53,3%), у 37 пациенток 2-й группы (61,7%). Аденомиоз II степени распространения был обнаружен у 28 пациенток 1 группы (46,7%), у 23 пациенток (38,3%).

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

Обследование пациенток включало в себя сбор анамнестических и катamnестических 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) [(Huskisson E. C., 1974)].

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.

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

Для уточнения характера различных патологических изменений со стороны органов малого таза выполняли ультразвукографические исследования аппаратом «Voluson P8» трансвагинальным (3,8- 9,3 МГц) и абдоминальным датчиками (2-5МГц). Так же применяли доплерометрию, с целью унификации полученных данных при проведении доплерометрии высчитывали индекс резистентности (ИР) $(IR) = (S-D)/S$ [Курьяк А. 2001; Озерская И.А. 2013]. При проведении сравнительного анализа использовали общепринятые нормативные значения [Озерская И.А., 2013].

В ходе исследования пациенткам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов 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.

Для статистической обработки результатов использовали статистические пакеты 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, 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%. Для выявления связи между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (R).

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что у пациенток с аденомиозом наблюдаются чаще обильные менструации 26,7% по сравнению со здоровыми пациентками в популяции 15% [Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., 2014]. В ходе нашего исследования диспареуния наблюдалась у пациенток с аденомиозом в 40,8% случаев, у здоровых женщин в 6,7%, пре- и постменструальные кровяные выделения из половых путей у пациенток с аденомиозом в 66,7%, у здоровых пациенток данные жалобы не наблюдались. Так же болезненные менструации разной степени выраженности у пациенток с аденомиозом встречалась намного чаще (68,3%) по сравнению со здоровыми пациентками (6,7%).

В нашем исследовании все женщины отмечали болевой синдром при менструации той или иной степени выраженности. Среднее значение боли по шкале ВАШ в 1А подгруппе было равно $5 \pm 2,1$ (от 1 до 8). Среднее значение боли по шкале ВАШ в 1Б подгруппе было равно $4,8 \pm 1,9$ (от 2 до 8), во 2А подгруппе – $4,8 \pm 1,8$ (от 2 до 8), во 2Б подгруппе – $4,9 \pm 1,8$ (от 2 до 8). В 3-й группе среднее значение боли по шкале ВАШ было равно $1,8 \pm 1,3$ (от 0 до 5).

По результатам изучения интенсивности болевого синдрома при менструации оказалось, что у всех обследуемых пациенток с аденомиозом I-II ст. присутствуют боли. У здоровых женщин контрольной группы так же присутствовал болевой синдром, но выраженность его сильно отличалась от распределения интенсивности у пациенток 1 и 2 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 и 2 групп. Умеренной интенсивности боли так же встречались достоверно реже у пациенток контрольной группы.

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

При высчитывании относительного риска (RR) можно заметить, что наличие обильных менструаций не является определяющим в постановке диагноза аденомиоз I-II степени ($RR=1,6$ (ДИ 95%; 0,7-3,8), $p>0,05$, в отличие от пред- и постменструальных кровяных выделений, где $RR=10$ (ДИ 95%; 2,6-38,4), $p<0,05$, диспареунии и болевого синдрома при менструации, где RR достигает 6,1 (ДИ 95%; 1,6-23,8), $p<0,05$ и 6,8 (ДИ 95%; 2,3-20,1), $p<0,05$ 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 I-II степени [Garcia-Velasco J.A., Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. Hum. Reprod. 2009; 24(3): 496-501].

По данным литературы [Ахмедов А.П., 2009.; Смирнова Т.Л., 2016] 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 I-II степени распространения частота первичного бесплодия в 3,4 раза чаще, чем вторичное, что можно объяснить современной тенденцией к более поздней реализации репродуктивной функции.

Так, при сборе анамнеза оказалось, что в 1 группе пациенток к моменту начала исследования у 45 пациенток (75%) было первичное бесплодие, у 15 пациенток 1 группы (25%) – вторичное бесплодие ($RR=3,0\pm 0,24$ (ДИ $\pm 95\%$; 1,9-4,8). Во 2 группе пациенток к моменту начала исследования у 48 пациенток (80%) было первичное бесплодие, у 12 пациенток 2 группы (20%) – вторичное бесплодие ($RR=4,0\pm 0,27$ (ДИ $\pm 95\%$; 2,4-6,7).

Так же было выявлено, что у пациенток 1-й группы бесплодие имело более длительное течение, что, возможно, так же 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% [Адамян Л.В., Андреева Е.Н. и др. 2015; Резник М.В., Тарасенкова В.А. и др. 2019; Шрамко С.В., Гуляева Л.Ф. 2018]. В нашем исследовании сочетание аденомиоза I-II степени 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 исследования для аденомиоза I-II степени 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 I-II степени по сравнению со здоровыми женщинами. Отмечается статистически значимое повышение уровня пролактина у пациенток с аденомиозом I-II степени, но при этом уровень гормона остается в пределах нормы.

Уровень эстрадиола в крови у пациенток с аденомиозом I-II степени статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, а уровень прогестерона статистически значимо ниже у пациенток с аденомиозом I-II степени,

что косвенно указывает на недостаточность второй фазы менструального цикла, при этом нарушений процесса овуляции выявлено не было (по данным тестов функциональной диагностики и мониторингу фолликулогенеза). То есть, для аденомиоза I-II степени распространения характерны изменения гормонального фона, однако, они не являются определяющими в развития бесплодия у данных пациенток (Таблица 1).

Таблица 1. Уровень гормонов в крови у обследуемых пациенток

Изученные гормоны (референсные значения)	Группы обследованных (n=150)				
	1 группа (n=60)		(n=60)		3 группа (n=30)
	1А (n=30)	1Б (n=30)	2А (n=30)	2Б (n=30)	
ЛГ 2,12- 10,89мМЕ/мл	7,6±1,4	7,1±1,2	6,1±1,4	5,7±1,5	5,0±1,1
ФСГ 3,85-8,78мМЕ/мл	7,3±1,2	8,0±1,2	5,5±1,2	5,6±0,9	5,3±0,8
E2 (Эстрадиол) 99,1- 447,862пмоль/л	546,2±27,6*	527,4±30,4*	449,3±24,5*	424,6±18,2*	226,8±32,7
Пролактин 70,81- 566,460мМЕ/мл	499,7±26,8*	465,4±22,6*	387,9±31,2	402,5±25,3	398,3±17,6
Прогестерон 16,4- 59,02нмоль/л	18,2±1,3*	23,1±3,1*	25,3±2,8*	21,5±1,7*	37,6±3,4

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

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 x ширина x высота) x 0,457), который был значительно больше при сравнении со здоровыми пациентками.

Средний объем матки у пациенток 1А подгруппы был равен $82,1 \pm 11,6 \text{ см}^3$ и колебался от 64 до 105 см^3 , объем матки у пациенток 1Б подгруппы – $80,8 \pm 11,5 \text{ см}^3$ (от 64 до 110 см^3). Во 2А подгруппе – $80,6 \pm 11,8 \text{ см}^3$ (от 66 до 105 см^3), во 2Б подгруппе – $77,4 \pm 10,7 \text{ см}^3$ (от 60 до 96 см^3), у пациенток 3 группы объем матки при УЗИ органов малого таза был равен $42,3 \pm 4,9 \text{ см}^3$, и колебался от 33 до 52 см^3 . То есть при проведении сравнительного анализа было выявлено статистически значимое увеличение объема матки у пациенток с аденомиозом I-IIст. по сравнению с контрольной группой здоровых пациенток.

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 (от 0,83 до 0,98) [Таблица 2].

Таблица 2. Сравнительный анализ между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ, степенью распространения аденомиоза, и объемом матки при УЗИ органов малого таза у обследуемых пациенток

Группы	Корреляционная связь между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ и степенью распространения аденомиоза	Корреляционная связь между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ и объемом матки при УЗИ органов малого таза	Корреляционная связь между степенью распространения аденомиоза и объемом матки при УЗИ органов малого таза
1А	$r_s=0,87; n=30; p<0,05$	$r_s=0,87; n=30; p<0,05$	$r_s=0,98; n=30; p<0,05$
1Б	$r_s=0,98; n=30; p<0,05$	$r_s=0,84; n=30; p<0,05$	$r_s=0,86; n=30; p<0,05$
2А	$r_s=0,9; n=30; p<0,05$	$r_s=0,83; n=30; p<0,05$	$r_s=0,89; n=30; p<0,05$
2Б	$r_s=0,9; n=30; p<0,05$	$r_s=0,79; n=30; p<0,05$	$r_s=0,87; n=30; p<0,05$
	-	$r_s=0,08; n=30; p>0,05$	

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

Так же мы пытались обнаружить характерные при аденомиозе I-II степени изменения в кровотоке, для чего проводили доплерометрия в маточных артериях. По результатам доплерометрии значения ИР в маточных артериях у пациенток с аденомиозом I-II 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. Средние значения переходной зоны у пациенток 1А подгруппы были равны $8,9\pm 1,2$ мм и колебались от 6,8 до 11,2мм, у пациенток 1Б подгруппы данные значения были равны $8,7\pm 1,1$ мм (от 6,8 до 11,6мм). У пациенток 2А подгруппы – $8,2\pm 1,4$ мм (от 5,7 до 11,4мм), во 2Б подгруппе – $7,9\pm 1,4$ мм (от 5,4 до 11,2мм). У пациенток 3 группы средние значения переходной зоны были равны $3,7\pm 0,8$ мм (от 2,6 до 5,2мм).

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 ($r_s=0,9$; $n=87$; $p<0,05$), то есть значимых отличий между полученными результатами при использовании данных методов обследования выявлено не было, что позволило нам отказаться от дальнейшего использования МРТ малого таза и строить выводы на результатах УЗИ органов малого таза.

При проведении корреляционного анализа между степенью распространения аденомиоза, объемом матки и размерами переходной зоны у пациенток были получены следующие результаты. У женщин, страдающих аденомиозом I-II степени, 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 I-II степени переходная зона увеличивается, но не пропорционально.

Пациентки 1Б и 2Б подгрупп принимали в качестве гормонального лечения диеногест 2мг в течение 6 месяцев. Однако часть пациенток через 3 месяца использования препарата отказались от гормонального лечения.

Оказалось, что на фоне приема диеногеста 2мг 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, так же для исключения наличия объемных образований яичников. Было выявлено, что через 3 и 6 месяцев наблюдений отмечается статистически значимое уменьшение объема матки (Рисунок 1).

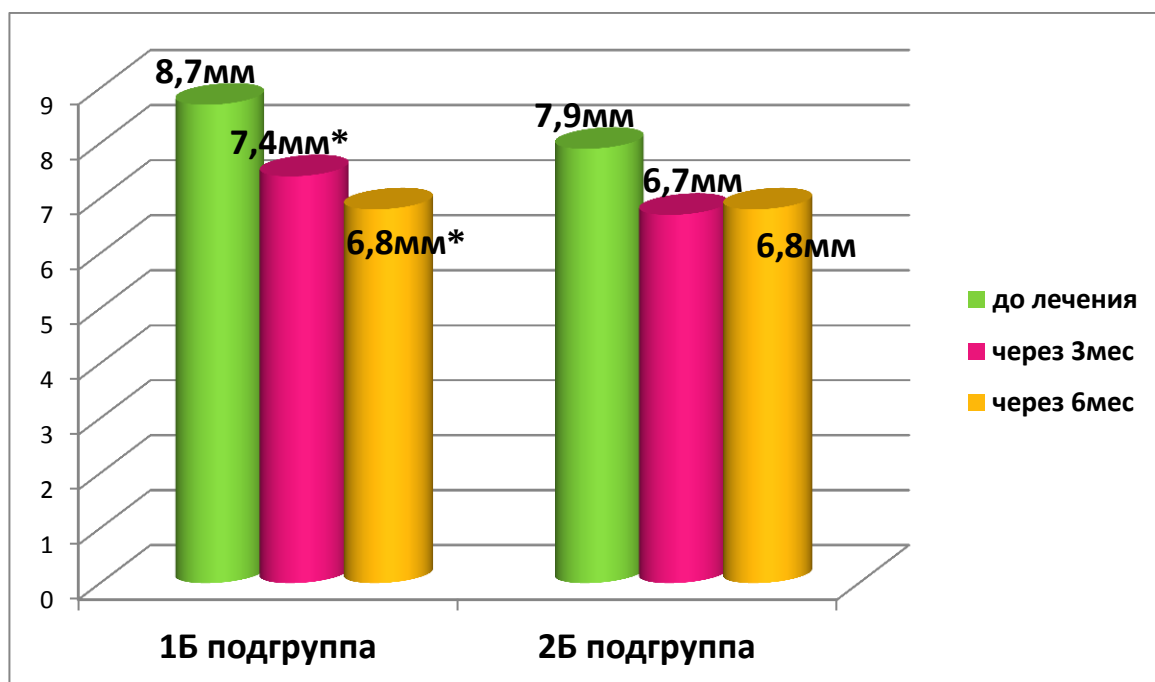


Рисунок 1. Графическое изображение изменения размеров переходной зоны при УЗИ органов малого таза на фоне лечения у пациенток 1Б и 2Б подгрупп

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

Так же мы проводили сравнительный анализ толщины переходной зоны, и было обнаружено статистически значимое 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 так же непараметрические критерии (критерий Вилкоксона) [Рисунок 2].

Обнаружилось, что у пациенток 1Б подгруппы при использовании данных методов статистической обработки имеются статистически значимые изменения. То есть через 3 месяца лечения отмечается статистически значимое уменьшение переходной зоны, и через 6 месяцев отмечается так же статистически значимое ее уменьшение по сравнению с предыдущими результатами. У пациенток 2Б подгруппы через 3 месяца лечения непараметрические методы статистики не выявили достоверного снижения по сравнению с результатами до лечения, а через 6 месяцев было выявлено статистически значимое уменьшение размеров переходной зоны по сравнению с предыдущими и исходными результатами ($p < 0,05$) [Рисунок 2].

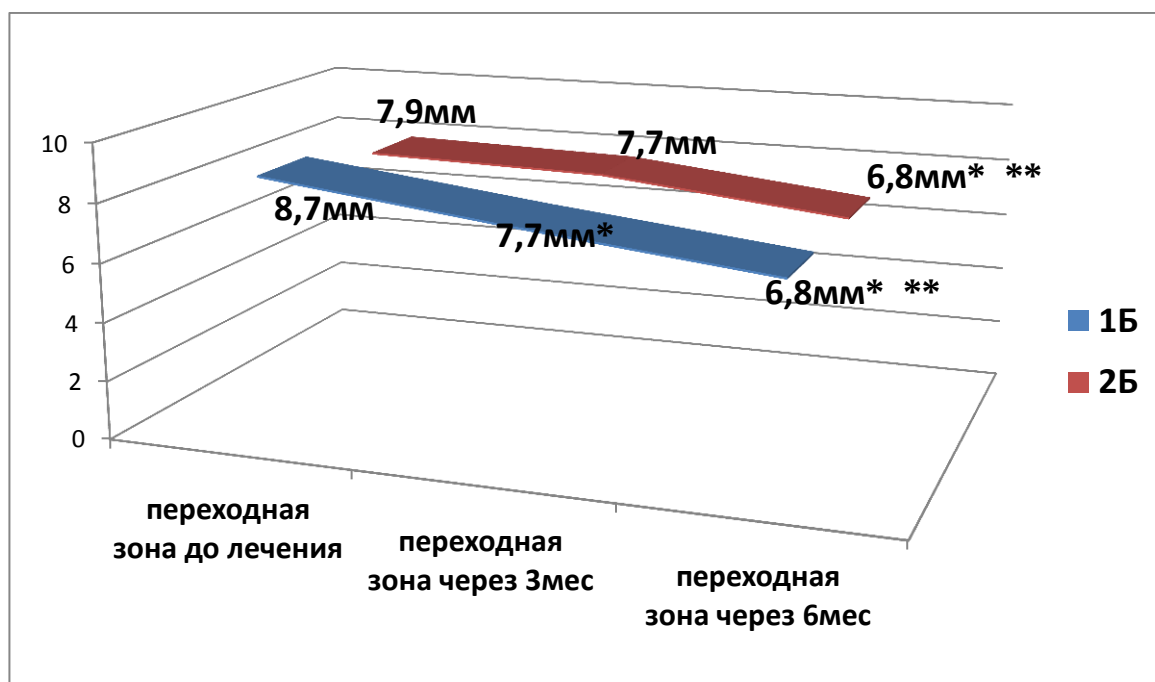


Рисунок 2. Графическое изображение изменения размеров переходной зоны при УЗИ органов малого таза на фоне лечения у пациенток 1Б и 2Б подгрупп, получавших диеногест

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными в своей группе; ** - $p < 0,05$ при сравнении с данными, полученными через 3 месяца, в своей группе

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 и 6 месяцев всем пациенткам. Частота визуализации маточных артерий у пациенток была 100%. Были получены результаты, представленные в Таблице 3.

При проведении сравнительного анализа было выявлено, что достоверных изменений в группах 1А и 2А обнаружено не было (Таблица 3).

Статистически значимые изменения при измерении ИР в маточных артериях были обнаружены у пациенток 1Б подгруппы 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.

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

Группы	ИР в МА	ИР в МА через 3мес	ИР в МА через 6мес
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: * - $p < 0,05$ при сравнении с исходными данными в своей группе; ** - $p < 0,05$ при сравнении с данными, полученными через 3 месяца, в своей группе

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

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

То есть, статистически значимо быстрее беременность наступила у пациенток 1Б подгруппы, после хирургического вмешательства и гормонального лечения, по сравнению с пациентками 1А и 2 группами.

При определении частоты наступления беременности оказалось, что она была выше у пациенток, принимавших препарат в течение 6 месяцев. При проведении сравнительного анализа и при высчитывании относительного риска (RR) оказалось, что при сравнении 1Б и 2А подгрупп $RR=2,9 \pm 0,4$ (ДИ±95%; 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 подгрупп, в которых пациентки получали гормональное лечение, $RR=1,8\pm0,4$ (ДИ $\pm$ 95%; 1,1-3,9). 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 $RR=1,5\pm0,2$ (ДИ $\pm$ 95%; 1,2-2,5). Такая же тенденция в группе, где не проводилось оперативное лечение $RR=1,4\pm0,4$ (ДИ $\pm$ 95%; 0,6-3,3).

Таким образом, при проведении сравнительного анализа по частоте наступления беременности у пациенток 1 и 2 групп, было выявлено, что в 1,9 раз чаще беременность наступает у пациенток 1 группы после хирургического вмешательства по сравнению с пациентками 2 группы ($RR=1,9\pm0,2$ (ДИ $\pm$ 95%; 1,2-3,1)).

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 (Рисунок 3, Рисунок 4).

У пациенток 1Б подгруппы при наступлении беременности после 3 месяцев лечения диеногестом объем матки был равен $69,1\pm8,5\text{см}^3$ (от 56 до 86см^3), через 6 месяцев приема препарата $72,0\pm5,2\text{см}^3$ (от 64 до 78см^3) [Рисунок 3]. Переходная зона у данных пациенток была равна соответственно $7,0\pm0, \text{мм}$ (от 5,4 до 8,7мм) и $5,9\pm0,8\text{мм}$ (от 4,8 до 7,1мм) [Рисунок 4].

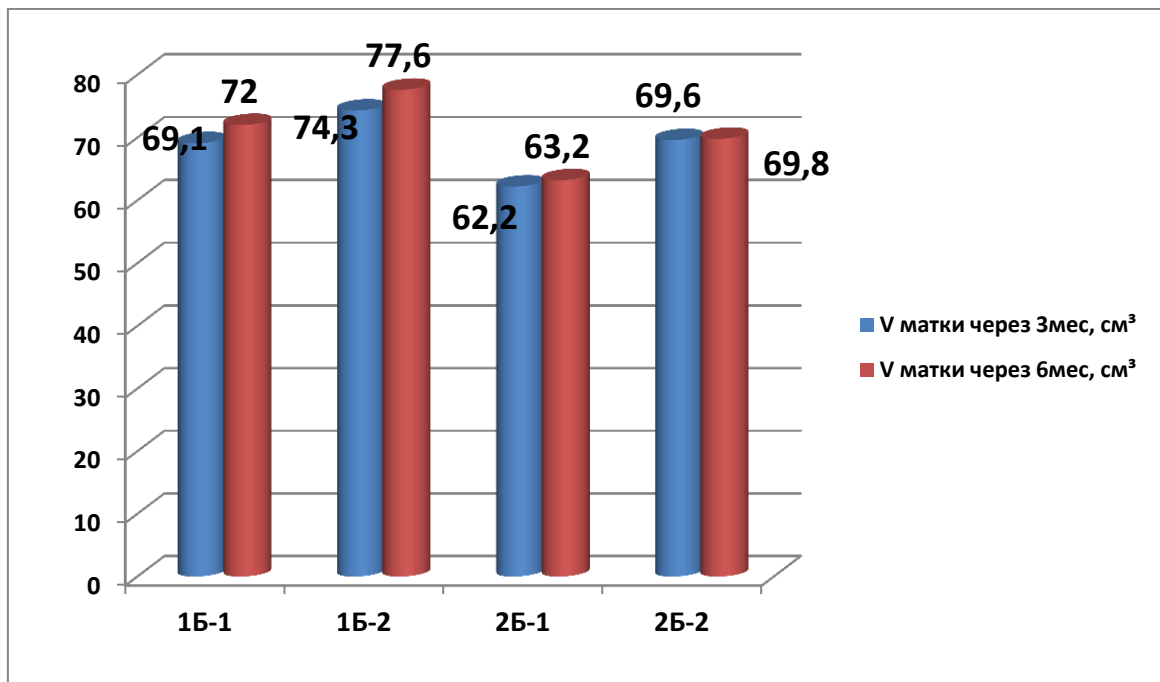


Рисунок 3. Сравнительный анализ изменения объема матки при УЗИ органов малого таза у пациенток, получающих диеногест, в зависимости от реализации репродуктивной функции

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

У пациенток 2Б подгруппы 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) (рис.3), переходная зона через 3 месяца $5,9 \pm 0,5 \text{ мм}$ (от 5,2 до 6,8мм), через 6 месяцев – $5,2 \pm 0,7 \text{ мм}$ (от 4,6 до 6,2мм) [Рисунок 4].

То есть, 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 7мм, а при отсутствии беременности от 7,2 до 8,2мм.

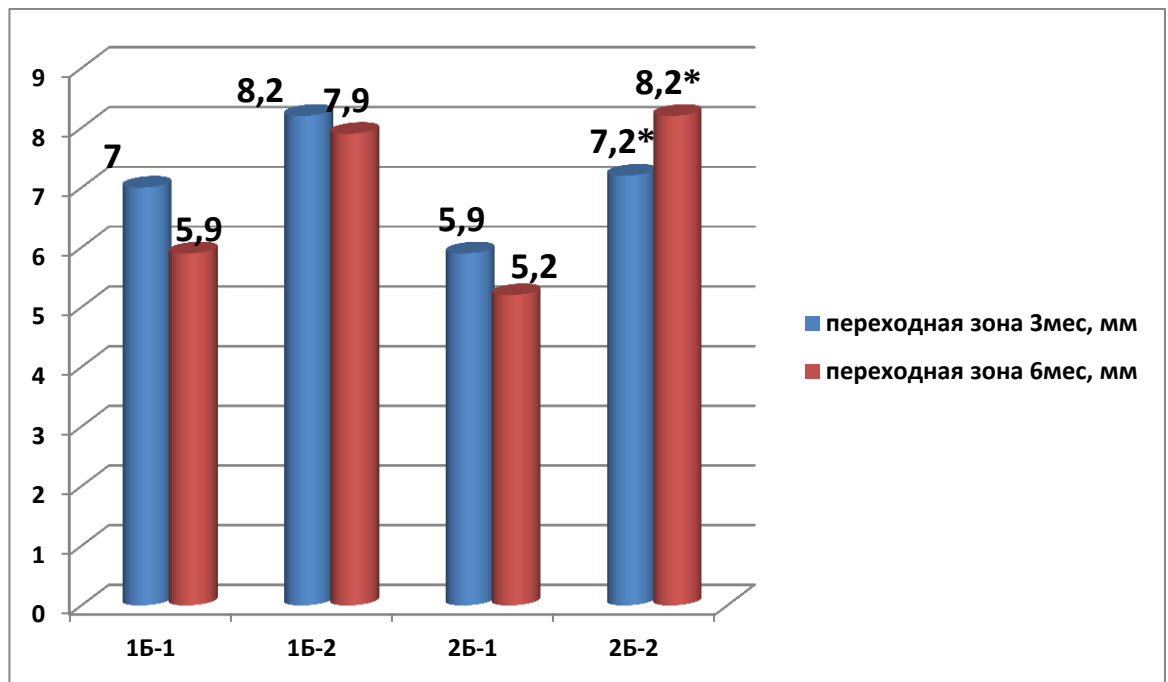


Рисунок 4. Сравнительный анализ размеров переходной зоны при УЗИ органов малого таза у пациенток, получающих диеногест, в зависимости от реализации репродуктивной функции

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

В ходе работы мы пытались определить порог отсечения для объема матки и размеров переходной зоны, то есть определить оптимальные критерии, при которых наступление беременности наиболее вероятно. Оказалось, что порогом отсечения является объем матки менее 70см^3 и размер переходной зоны менее 7мм.

Таким образом, 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 70см^3 и толщины переходной зоны не более 7мм. После чего решать вопрос о возможности реализации детородной функции.

Анализ всего вышеизложенного поможет сделать 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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование дает основу для дальнейшей разработки методов, улучшающих результаты лечения аденомиоза I-II степени и повышающих частоту наступления беременности у данной категории пациенток. Данное исследование помогло определить алгоритм лечения пациенток с бесплодием и аденомиозом I-II степени выраженности, определить ультразвуковые критерии, ориентируясь на которые, можно подобрать адекватное лечение, которое поможет улучшить результаты лечения пациенток.

Считаем целесообразным продолжить клинические наблюдения за данными группами пациентов с целью возможного пересмотра методов лечения пациенток с бесплодием, ассоциированного с аденомиозом I-II степени выраженности.

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% RR=1,6 (ДИ 95% 0,7-3,8, $p>0,05$), пред- и постменструальные кровяные выделения в 66,7% RR=10 (ДИ 95% 2,6-38,4, $p<0,05$), диспареуния в 40,8% RR=6,1 (ДИ 95% 1,6-23,8, $p<0,05$), интенсивные боли в нижних отделах живота в 30,8%, умеренные боли – в 37,5%, RR=6,8 (ДИ 95% 2,3-20,1, $p<0,05$).

3. У пациенток с аденомиозом и бесплодием отмечается достоверное повышение уровня эстрадиола в 2,1 раз по сравнению со здоровыми пациентками, достоверное снижение уровня прогестерона во 2 фазу менструального цикла в 1,7 раз. Так же 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, определением толщины переходной зоны до лечения и каждые 3 месяца на

фоне лечения до достижения, по возможности, оптимальных размеров объема матки (до 70см³) и размеров переходной зоны (до 7мм), что значительно увеличивает вероятность наступления беременности.

5. Наиболее эффективным методом лечения аденомиоза I-II степени распространения 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=2,9 0,4 (ДИ 95% 1,4-1,1, p<0,05); в 1,5 раз чаще по сравнению с пациентками после оперативного лечения, но без гормонального лечения RR=1,5 (ДИ 95% 1,2-2,5, p<0,05); и в 1,4 раз чаще после гормонального лечения, но без хирургического вмешательства RR=1,4 (ДИ 95% 0,6-3,3, p>0,05).

Практические рекомендации

1. В группу риска по развитию бесплодия следует включать пациенток репродуктивного возраста с аденомиозом I-II степени распространения. 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 I-II степени распространения, 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 2мг. При размерах матки более 70см³ и толщине переходной зоны более 7мм гормональную терапию рекомендовано продолжить. При уменьшении объема матки до 70см³ и толщине переходной зоны менее 7мм решается вопрос о возможности реализации репродуктивной функции.

5. Пациенткам с аденомиозом I-II степени распространения и бесплодием с учетом показаний и противопоказаний рекомендовать оперативное лечение, направленное на устранение возможных причин бесплодия с последующим гормональным лечением диеногестом 2мг. Длительность гормонального лечения должна определяться результатами дообследования пациентки на фоне лечения. Рекомендуется проводить лечение до момента уменьшения объема матки меньше 70см³ и толщины переходной зоны не более 7мм. После чего решать вопрос о возможности реализации детородной функции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Меджидова А.М. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом /А.М. Меджидова, А.Э. Эседова // **Исследования и практика в медицине**. 2017.-Т.4,№4.-С.89-98.
2. Меджидова А.М. Аденомиоз и бесплодие. Подходы к лечению /А.М. Меджидова, А.Э. Эседова // **РМЖ. Мать и дитя**. 2021.-Т. 4,№2.-С.110-114.
3. Меджидова А.М. Хроническая тазовая боль при аденомиозе. Методы лечения/А.М. Меджидова, А.Э. Эседова//**РМЖ. Мать и дитя**.2021.-Т.4,№2.-С.44-47.
4. **Меджидова А.М. Способ лечения женщин с бесплодием, обусловленным аденомиозом /А.М. Меджидова, А.Э. Эседова, И.Ю. Ильина, Д.М. Ибрагимова // Патент на изобретение № 2715097 23.10.2019.**