

На правах рукописи

ЖИГАЛЕНКО АНЖЕЛА РУБЕНОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ АДЕНОМИОЗ-
АССОЦИИРОВАННОМ БЕСПЛОДИИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2017

Работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор - **Карахалис Людмила Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Герасимов Алексей Михайлович доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сонова Марина Мусабиевна доктор медицинских наук, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «____» _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу 400131, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Волгоградского государственного медицинского университета www.volgmed.ru

Автореферат разослан «____» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.008.10,
д. м.н., профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования

Аденомиоз широко распространенное заболевание, проявляющееся в репродуктивном возрасте у 5-70% и зачастую сопровождающееся бесплодием [Адамян Л.В. и соавт., 2006-2016; Баскаков В.П. и соавт., 2002; Дамиров Н.Н. и соавт., 2004-2013; Стрижаков А.Н. и соавт., 2002-2014; Atri et al., 2000; Арутюнян А.Ф. и соавт., 2013-2016; Манухин И.Б. и соавт., 2013], его распространенность особенно высока при привычной потере беременности или предыдущих неудачных попытках ЭКО [Puente JM et al., 2016]. Однако истинная частота распространения аденомиоза среди пациенток с бесплодием не известна. Течение аденомиоза может быть бессимптомным, он может быть обнаружен случайно, по данным УЗИ и/или в биопсийном материале [Barrier BF et al., 2004; Brosens I et al., 2010; Поморцев А.В. и соавт., 2015]. Аденомиоз не всегда проявляется патогномоничными клиническими признаками и может ассоциироваться с другими заболеваниями, являясь причиной дисменореи у 30%, меноррагии у 50%, синдрома хронической тазовой боли и бесплодия, на долю которых приходится более 20% пациенток [Дамиров Н.Н., 2013; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Bergeron C. et al., 2006; Han AR et al., 2017; Puente JM et al., 2017; Parazzini F et al., 2017]. Зачастую аденомиоз сопровождается эндометриозом (70%), лейомиомой (50%), гиперплазией эндометрия (35%), эндометриальными полипами (2%) и эндометриальной карциномой [Puente JM et al., 2017; Parazzini F et al., 2017; Heidemann LN et al., 2014; Kim HS et al., 2014]. Раньше аденомиоз встречался в периоде поздней репродукции: это были пациентки за сорок и повторно рожавшие, находили его в гистерэктомических образцах [Bird CC et al., 1984] - была изучена неверная популяция. Сегодня отношение поменялось и аденомиоз может быть диагностирован у молодых женщин в раннем репродуктивном возрасте и даже в подростковом [Barrier BF et al., 2004; Juang C.M. et al., 2007; Healy D.L. et al., 2010; Chapron C, et al., 2011; Vercellini P, et al. 2013; Yeung Jr P. et al., 2017].

Матка активна на протяжении всего репродуктивного периода жизни, молекулярные механизмы вовлекают местную продукцию эстрогена [Garcia-Segura LM., 2008; Lessey BA et al., 2014, 2017]. Локальный гиперэстрогенизм повышает активность субэндометриального миометрия, что активизирует местную продукцию эстрадиола, приводя к локальной гиперэстрогении и повышению числа эстрогеновых рецепторов [Brosens I et al., 2010; Chen YJ et al., 2010, 2013; Mehaseb MK et al., 2011; Xiao-xia W et al., 2012; Benagiano G et al., 2012, 2014; Barcena de Arellano ML et al., 2013; Печеникова В.А. и соавт., 2015; Адамян Л.В. и соавт., 2016]. Механизм тканевой травматизации и восстановления ассоциируется со специфическим физиологическим процессом, который запускает продукцию интерлейкинов, в том числе и интерлейкина-6 [Адамян Л.В. и соавт., 2008, 2016; Александрова Е.Н. и соавт., 2009; Hadjiargyrou M. et al., 2000; Mita S. et al., 2013; Hayashi A. et al., 2012; Shizuka-Mita et al., 2017], приводя к развитию диффузного или местного аденомиоза различной степени [Leyendecker G et al., 1996-2006; Kunz G et al., 1998-2005; Печеникова В.А. и соавт., 2015]. К субстанциям, контролирующим пролиферацию в эндометрии, апоптоз, влияющих на процессы инвазии при аденомиозе относятся и молекулы адгезии [Адамян Л.В. и соавт., 2006; Ищенко А.А. и соавт., 2008; Бурлев В.А. и соавт., 2013, 2014; Агаркова Т.А. и соавт., 2012, 2013; Ягода А.В. и соавт., 2013; Guzman-Fulgencio, M. et al., 2011; Хмелевской В. И. и соавт., 2014; Зорина В.Н. и соавт., 2015].

В клинической практике доказано снижение восприимчивости эндометрия при аденомиозе к имплантации оплодотворенной яйцеклетки при ЭКО, что связано с рецептивностью эндометрия, его воспалительной реакцией, с нарушением процессов адгезии [Mita S. et al., 2013; Lessey BA et al., 2014, 2017; Shizuka-Mita et al., 2017; Адамян Л.В. и соавт., 2016; Бурлев В.А. и соавт., 2013, 2014].

Основным инструментальным методом диагностики аденомиоза является ультразвуковое исследование с определением индексов резистентности, Хатля и т.д. [Puente JM et al., 2016; Exacoustos C. et al., 2011; Abdel-Gadir A et al., 2012; Поморцев А.В. и соавт., 2015; Тухбатулин М.Г. и соавт., 2015; Арутюнян А.Ф. и соавт., 2013-2016]. Однако золотым стандартом из визуализационных методов остается магнитно-резонансная томография и гистероскопия [Тапильская Н.И. и соавт., 2015; Труфанов Г.Е. и соавт., 2008; Valentini AL et al., 2011; Brosens I et al., 2010].

Подготовка к проведению ЭКО сегодня не включает лечение аденомиоза, осложняющего бесплодие. Попытки проводить лечение диеногестом перед протоколами ЭКО у пациенток с аденомиозом I-II стадии дали повышение частоты беременности на 48,6% [Vartanyan E. et al., 2015]. Однако сравнительных исследований по использованию на прегравидарном этапе а-ГнРГ и диеногеста под контролем минимально инвазивного комплекса диагностики не проводилось.

Степень разработанности темы исследования

Проблеме лечения бесплодия на фоне аденомиоза посвящено большое количество публикаций и исследований, в которых рассматриваются клинические, диагностические аспекты, а также методы терапии. Имеется ряд работ, в которых изучены отдельные аспекты проблемы [Lessey BA et al., 2014, 2017; Shizuka-Mita et al., 2017; Vartanyan E. et al., 2015; Арутюнян А.Ф. и соавт., 2013-2016; Тапильская Н.И. и соавт., 2015; Адамян Л.В. и соавт., 2016]. Подтвержденная роль молекул адгезии в имплантации при ЭКО у пациенток с трубным фактором бесплодия [Бурлев В.А. и соавт., 2013; Бурлев В.А., 2011, 2014] не изучена у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, что представляет несомненный интерес. Изучены соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов к интерлейкинам при аденомиозе [Shizuka-Mita et al., 2017], но в совокупности с визуализационными методами и иммунно-воспалительными их роль не определена. Кроме этого, сегодня не представлен малоинвазивный комплекс диагностических методов, характеризующий готовность пациентки с аденомиоз-ассоциированным бесплодием к проведению процедуры ЭКО.

Таким образом, определение параллелей у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием путем сопоставления клинических и диагностических данных визуализационных методов в совокупности с иммунологическими и морфологическими для выбора адекватной терапии перед ЭКО будет способствовать повышению частоты наступления беременности, ее доношивания, профилактике осложнений беременности, рождению доношенных детей.

Цель исследования

Путем выявления клинико-диагностических параллелей у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием повысить частоту наступления беременности и ее доношивания в протоколах ЭКО за счет совершенствования прегравидарной подготовки.

Задачи исследования

1. Выявить особенности репродуктивного и соматического анамнеза у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием.
2. Определить приоритетные клинические проявления при аденомиоз-ассоциированном бесплодии.
3. Выявить основные ультразвуковые и рентгеновские маркеры аденомиоз-ассоциированного бесплодия, приоритетные гистероскопические картины при аденомиозе до и после лечения.
4. Изучить иммунно-воспалительные маркеры при аденомиоз-ассоциированном бесплодии, определить их значимость и происходящие изменения на фоне терапии.
5. Провести анализ морфологических особенностей эндометрия и рецепторного аппарата при аденомиоз-ассоциированном бесплодии, сопоставив с клиническими

проявлениями, гистероскопической картиной и иммунно-воспалительными показателями.

6. Определить приоритетный комплекс методов диагностики у пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза и сопоставить с клиническими проявлениями.

7. Определить алгоритм ведения на прегравидарном этапе перед ЭКО пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, внедрить его в практику и оценить влияние на течение беременности, родоразрешение и состояние новорожденных.

Научная новизна исследования

Проведен анализ клинико-диагностических параллелей при аденомиоз-ассоциированном бесплодии и определены приоритетные диагностические комплексы, включающие определение индекса резистентности маточных артерий, индекса Хатля по данным УЗИ, определение уровня L-селектина.

Определена чувствительность и специфичность таких гистероскопических критериев, как гиперваскуляризация, темно-красные участки эндометрия и расширенные сосуды.

Проведено наблюдение за беременными после ЭКО у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, оценены методы родоразрешения и состояние новорожденных.

Оценена частота рецидивов аденомиоза после родоразрешения у пациенток с вылеченным аденомиоз-ассоциированным бесплодием.

Установлена связь между аденомиозом и заболеваниями ЖКТ, которые способствуют повышению уровня гомоцистеина и ведут к осложнениям беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные позволяют не только расширить представления о роли иммунно-воспалительных факторов в патогенезе аденомиоза, но и контролировать прегравидарную подготовку к ЭКО у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием.

Выявленные диагностические и клинические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии, способствуют выбору адекватной медикаментозной подготовки к ЭКО.

Методология и методы исследования. Работа выполнялась в период 2012-2016 гг. на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» министерства здравоохранения Краснодарского края. Диссертационная работа проводилась в рамках научной работы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп», номер государственной регистрации 01201050303.

Программа исследования включала изучение соматического, репродуктивного здоровья пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, выделение клинических групп, обследование их и группы контроля (пациентки с мужским фактором бесплодия), проведение терапии гестагенами и агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов, наблюдение за беременностью, наступившей после ЭКО, за родоразрешением и состоянием новорожденных, а также выявление частоты рецидивов аденомиоза.

Критерии включения: пациентки с бесплодием на фоне аденомиоза, 18-45 лет, без гормонального лечения в течение 6 месяцев до включения в исследование, способные, по мнению исследователя, выполнять условия протокола, подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения: возраст пациенток до 18 лет и старше 45 лет, тяжелая соматическая патология, положительный тест на беременность, индивидуальная непереносимость используемых лекарственных средств.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение прегравидарной подготовки у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием перед ЭКО способствует повышению частоты наступления беременности до 73,08% после приема диеногеста и до 78,26% после использования а-ГнРГ, что сравнимо со здоровыми пациентками с мужским фактором бесплодия в программах ЭКО (80,0%). Уровень наступления беременности на один перенос составил 51,4% и живорождения 48,6%.

2. Прегравидарная терапия перед ЭКО и контрацепция гестагенами в послеродовом периоде способствует профилактике рецидива аденомиоза в течение года наблюдения, при возникновении его у пациенток без гестагенной поддержки в 42,86% случаев.

3. Диагноз аденомиоз становится прерогативой молодых женщин (средний возраст $31,7 \pm 3,2$ года), с первичным бесплодием (66,8%), часто страдающих заболеваниями ЖКТ (47,4%), что усугубляет относительную гипергомоцистеинемию и требует назначения профилактических доз фолиевой кислоты.

4. В процессе подготовки к ЭКО и прегравидарной терапии целесообразно использовать определение при УЗИ индексов резистентности маточных артерий и индекса Хатля, а также уровня L-селектина.

5. Прегравидарная подготовка перед ЭКО у пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза в 8 раз снижает вероятность умеренной преэклампсии (с 40,0% до 5,4%), в 2 раза очень ранние преждевременные роды (с 20,0% до 11,1%), в 2 раза преждевременные роды в 1 группе (с 46,67% до 21,95%) и в 8 раз во 2-ой (с 46,67% до 5,56%), в 2 раза частоту кесарева сечения (с 80,0% до 35,14%).

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует п.3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п.5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Личное участие автора в получении результатов работы

Автором лично выполнено анкетирование пациенток по оригинальным анкетам, проведен анализ амбулаторных карт и отбор пациенток для исследования. Результаты клинико-лабораторных показателей, диагностических комплексов по оценке аденомиоза у пациенток с бесплодием проанализированы в соответствии с критериями, разработанными аспирантом самостоятельно для формирования исследовательской базы данных и статистической обработки материала. Самостоятельно выполнен комплекс иммуногистохимических исследований, иммунно-воспалительных маркеров.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» министерства здравоохранения Краснодарского края (350063, г. Краснодар, ул. Площадь Победы, 1), Базовой акушерско-гинекологической клинике (отделение вспомогательных репродуктивных технологий) ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4), что

подтверждается актами внедрения. Материалы диссертации используются в учебном процессе у клинических ординаторов, аспирантов и курсантов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: клинических конференциях кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4), региональных и всероссийских конференциях: на юбилейной конференции, посвященной 25-летию Перинатального Центра МУЗ ГБ №2 «КМЛДО» г. Краснодара, 2008 г.; XI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя», г. Москва, 2010 г.; региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», г. Краснодар, 2015 г.; на 16 Всемирном конгрессе репродуктивной медицины, г. Берлин, 2015 г. (16-th World congress on Human Reproductin, March, 2015); региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женского населения», г. Краснодар, 2016 г.; 8-ом Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология –новые технологии», Санкт-Петербург, 2016 г.; на 12 Европейском конгрессе по гинекологии (12th Congress of the Europe Society of Gynecology) октябрь 2017, Барселона; на межрегиональной научно-практической конференции, ноябрь 2017 г, г. Краснодар.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных печатных работ, в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК МО и науки РФ 5. Получен патент на изобретение №2630589 от 11 сентября 2017 г.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 185 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 31 таблицей и 82 рисунками. Библиография включает 297 научных литературных источника, в том числе 81 на русском и 216 на английском языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 247 пациенток, обратившихся для проведения процедуры ЭКО с диагнозом бесплодие на фоне аденомиоза. Клиническая часть работы проведена в дизайне рандомизированного контролируемого открытого исследования. Перед началом исследования было получено разрешение Локального Этического Комитета. Все обследования проводились в соответствии с порядками оказания медицинской помощи (Приказ Минздрава России от 01 ноября 2012 г. №572н; Приказ Минздрава РФ от 30.08.2012 г. №107н и в соответствии с требованием Постановления Правительства Российской Федерации от 04 октября 2012 г. №1006). Все пациентки были проанкетированы по оригинальным анкетам, включающим вопросы здоровья родителей пациентки, течения беременности у ее матери, постнатального развития, становления менструальной, детородной функции, выяснен соматический анамнез, анамнез лечения бесплодия. Из 247 пациенток отобрано 49 (19,8%), составивших группу с клинически значимыми жалобами на боль разной степени выраженности, обильные менструации и др. Контрольная группа - 25 пациенток, обратившихся для проведения ЭКО по поводу мужского фактора бесплодия. Всего в исследование было включено 74 пациентки.

Исследование в клинической группе (49 пациенток) проводилось в параллельных группах, получающих разные курсы лечения в прегравидарный период.

Для сравнения средних значений показателей в группах пациентов использовали параметрический t-критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Краскера-Уоллиса, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, Вилкоксона и критерий знаков. Рассчитывали числовые характеристики показателей: количество женщин в группах (N), среднее (M), стандартную ошибку среднего (m). Для анализа корреляционных связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. С целью вычисления прогнозных значений показателей липидного спектра, углеводного обмена и др. использовали множественный регрессионный анализ. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Работа проводилась в три этапа:

- на первом этапе изучено состояние здоровья обследуемых: определены росто-весовые показатели, изучена экстрагенитальная патология, становление репродуктивного здоровья, выявлена гинекологическая заболеваемость;
- второй этап состоял в выявлении клинических маркеров аденомиоза, путем сбора анамнеза, изучения диагностических маркеров с использованием ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной терапии (МРТ), гистероскопии (ГС), лапароскопии (ЛС). У пациенток клинических групп дополнительно определены иммунологические и иммуно-гистохимические показатели;
- третий этап заключался в проведении прегравидарной подготовки в группах исследования, путем назначения терапии аденомиоза согласно принятому протоколу, гестагенами или агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов (а-ГнРГ), с последующим проведением ЭКО по стандартным методикам для пациенток с аденомиозом.
- итоговый анализ учитывал частоту наступления беременности, ее вынашивания, оценку по шкале АПГАР, состояние мам, получающих реабилитационную терапию в течение года после родов.

Средний возраст пациенток клинических групп с аденомиоз-ассоциированным бесплодием составил $30,5 \pm 3,4$ года. Частота бесплодия по группам представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Количественные и процентные показатели бесплодия в группах

Бесплодие	I группа n=26		II группа n=23		III группа n=25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Первичное	14	53,85	8	65,22	17	68,0
Вторичное	12	46,15	15	34,78	8	32,0

Частота перенесенных инфекционных заболеваний в группах 1 и 2 была выше, чем в контрольной: число диагнозов на одну пациентку в 1 группе составило 1,69; во 2-ой - 2,22. Это на 43,2% выше в 1-ой группе, чем в 3-ей и на 56,76% во 2-ой группе выше, чем в 3-ей. Среди соматической патологии на первом месте были заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (47,4%), на втором эндокринопатии (39,0%), на третьем заболевания ССС (10,9%). Частота перенесенных инфекционных заболеваний в период формирования менструальной функции и наступления менархе среди клинических групп представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Количественные и процентные показатели частоты перенесенных инфекционных заболеваний

Инфекционные заболевания	I группа n=26		II группа n=23		III группа n=25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОРВИ	13	50,0	17	73,91	2	8,0
Коревая краснуха	11	42,3	8	34,78	2	8,0
Корь	9	34,62	5	21,74	3	12,0
Ветряная оспа	9	34,62	17	73,91	17	68,0
Эпидпаротит	2	7,7	4	17,39	0	0
Число диагнозов на 1 пациентку	1,69		2,22		0,96	

В работе F. Parazzini et al. (2017) показано, что имеется доказанная связь между эндометриозом и заболеваниями ЖКТ. Нами впервые выявлена связь аденомиоза и заболеваний ЖКТ у российской популяции. Частота выявленной экстрагенитальной патологии в клинических группах не была высокой и представлена в Таблице 3. У пациенток с аденомиозом на первом месте заболевания ЖКТ: 42,31% в 1-ой и 34,78% во 2-ой. На втором месте эндокринопатии: 19,23% и 13,04% соответственно и на третьем заболевания ССС у 7,69% в 1-ой и у 4,35% во 2-ой.

Таблица 3 - Количественные и процентные показатели частоты экстрагенитальной патологии

Экстрагенитальная патология	I группа n=26		II группа n=23		III группа n=25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Заболевания ЖКТ	11	42,31	8	34,78	1	4,0
Эндокринная патология	5	19,23	3	13,04	1	4,0
Заболевания ССС	2	7,69	1	4,35	0	0
Тонзиллит	6	23,08	8	34,78	0	0

Часто пациентки с аденомиозом страдают тонзиллитом: 23,08% в 1-ой и 34,78% во 2-ой группе, что способствует снижению защитно-приспособительных функций организма в целом. Мы изучили во всех группах жалобы на наличие дисменореи, диспареунии, жалобы на боли, несвязанные с менструацией: в контрольной группе ни дисменорея, ни диспареуния никого не беспокоили, а тазовая боль, не связанная с менструацией была у 8%. В 1-ой и 2-ой группах дисменорея и диспареуния были у 100%, причем оцениваемая тяжесть симптоматики по Визуально Аналоговой Шкале (ВАШ) имела в группах свои особенности (Таблица 4).

Таблица 4 – Количественные показатели частоты клинической симптоматики в исследуемых группах

Показатели	1 группа N=26		2 группа N=23		3 группа N=25	
	абс	%	абс	%	абс	%
дисменорея	26	100	23	100	0	0
диспареуния	26	100	23	100	0	0
Боль не связанная с менструацией	24	92,3	22	95,7	2	8,0

Среди нарушений менструального цикла на первом месте была дисменорея (82,6%), что совпадает с исследованиями М.Р. Оразова (2014), М.М. Дамирова и соавт. (2005), затем обильные менструации (79,8%), пред- и постменструальные кровомазания беспокоили 53,4%, диспареунии была у 42,1%, тазовые боли, не связанные с менструацией, у 27,1%, что соответствует целому ряду исследований [N. Pluchino et al., 2016; A.A. De Graaf et al., 2016].

Обильные менструации беспокоили пациенток 1 и 2 групп в 46,15% и 73,91% соответственно. В 3 группе таких пациенток было 4% (Рисунок 1). Анализ показал, что между 1-2-ой группами не выявлено достоверных различий в проявлении интенсивности дисменореи согласно ВАШ (Рисунок 2), а вот относительно диспареунии выявлена статистически достоверная разница (Рисунок 3): выраженность дисменореи в 1-ой группе была $5,65 \pm 0,85$ [4,0-7,0] балла и во 2-ой группе $5,13 \pm 1,42$ [3,0-8,0], Рисунок 2.

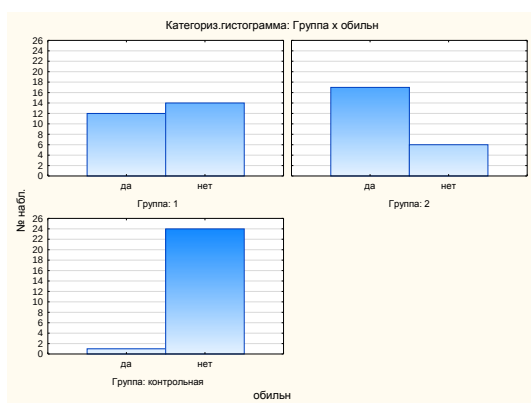


Рисунок 1 – Гистограмма, характеризующая частоту обильных менструаций в группах

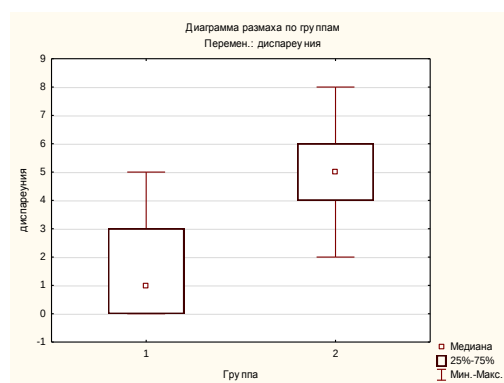
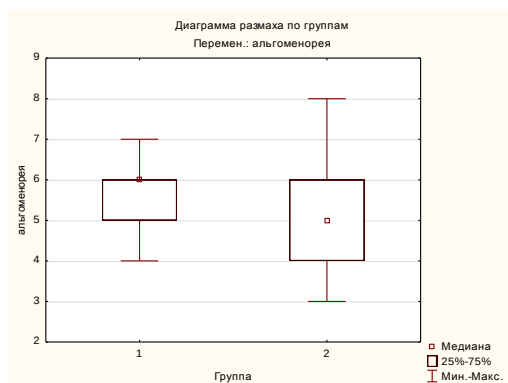


Рисунок 2 – Диаграмма размаха проявлений дисменореи в группах
Рисунок 3 – Диаграмма размаха диспареунии в группах

Показатель интенсивности диспареунии согласно ВАШ между 1-ой и 2-ой группами имел достоверные статистические отличия: $1,77 \pm 1,8$ [0-5,0] и $4,78 \pm 1,44$ [5,0-8,0] при $p < 0,05$ (Рисунок 3). Интенсивность тазовой боли вне менструации в 1-ой группе $2,27 \pm 1,31$ [0-4,0] балла, во 2-й - $3,61 \pm 1,47$ [0-6,0] балла, в 3-ей группе $1,67 \pm 0,58$ [1,0-2,0], что отображено на Рисунке 4.

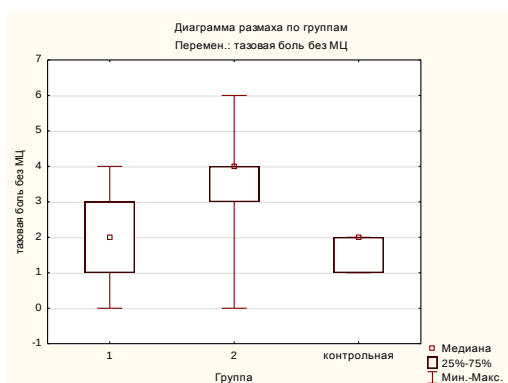


Рисунок 4 – Диаграмма интенсивности тазовой боли вне менструации

Анализ жалоб показал: если дисменорея проявляется одинаково у пациенток с аденомиозом, то диспареуния, тазовая боль вне менструации, различается по интенсивности, что послужило основанием для выявления особенностей течения аденомиоза.

При проведении УЗИ матки не выявлено статистически достоверной разницы в ее размерах, в объеме яичников, количестве и диаметре фолликулов, толщине эндометрия. Единственным критерием наличия УЗИ-признаков аденомиоза была диффузная неоднородность миометрия в 1-ой и 2-ой группах, которая отсутствовала в 3-ей группе. При измерении индекса резистентности (ИР) сосудов матки выявлена статистически достоверная разница между 1-3; 2-3 группами: ИР правой маточной артерии в 1 группе $1,02 \pm 0,107$ и во 2-ой $1,02 \pm 0,107$ против $0,51 \pm 0,03$ в 3-ей ($p < 0,001$); ИР левой маточной артерии в 1 группе $0,92 \pm 0,091$, во 2-ой $0,92 \pm 0,091$ против $0,57 \pm 0,02$ в 3-ей ($p < 0,001$); ИР аркуатной артерии в 1 группе $0,99 \pm 0,116$, во 2-ой $1,01 \pm 0,07$ против $0,65 \pm 0,02$ в 3-ей ($p < 0,0001$), ИР радиальной артерии в 1 группе $0,79 \pm 0,094$, во 2-ой $1,12 \pm 1,89$ против $0,67 \pm 0,03$ в 3-ей, $p < 0,0001$; ИР базальной артерии в 1 группе $1,06 \pm 0,056$, во 2-ой $0,76 \pm 0,12$ против $0,55 \pm 0,02$ в 3-ей, $p < 0,0001$. Выявлены статистически значимые отличия между 1-3 и 2-3-ей группами в показателях ИР ПМА (Рисунок 5), при $p < 0,001$. Аналогично статистически достоверная разница выявлена и в показателях ИР ЛМА (Рисунок 6), при $p < 0,0001$. При анализе величин ИР в аркуатных и радиальных артериях, выявлены достоверные статистические отличия между 1-3-ей и 2-3-ей группами (Рисунок 7, 8), при $p < 0,0001$.

Таблица 5 – Качественные показатели индексов резистентности в сосудах матки

Показатели ИР	1 группа N=26	2 группа N=23	3 группа N=25
ПМА	$1,02 \pm 0,107$ [0,79-1,21]	$1,02 \pm 0,107$ [0,6-1,23]	$0,51 \pm 0,03$ [0,47-0,55]
ЛМА	$0,92 \pm 0,091$ [0,78-1,1]	$0,92 \pm 0,091$ [0,88-1,97]	$0,57 \pm 0,02$ [0,53-0,6]
АА	$0,99 \pm 0,116$ [0,79-1,23]	$1,01 \pm 0,07$ [0,89-1,21]	$0,65 \pm 0,02$ [0,62-0,68]
РА	$0,79 \pm 0,094$ [0,65-0,98]	$1,12 \pm 1,89$ [0,58-0,94]	$0,67 \pm 0,03$ [0,62-0,72]
БА	$1,06 \pm 0,056$ [0,55-0,87]	$0,76 \pm 0,12$ [0,58-1,02]	$0,55 \pm 0,02$ [0,51-0,59]

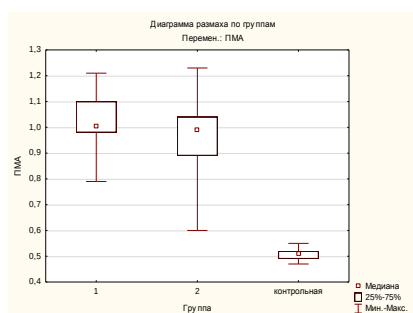


Рисунок 5 – Диаграмма размаха ИР ПМА по группам

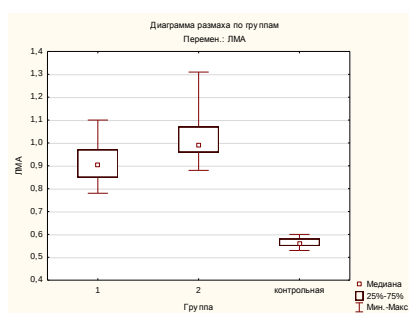


Рисунок 6 - Диаграмма размаха ИР ЛМА по группам

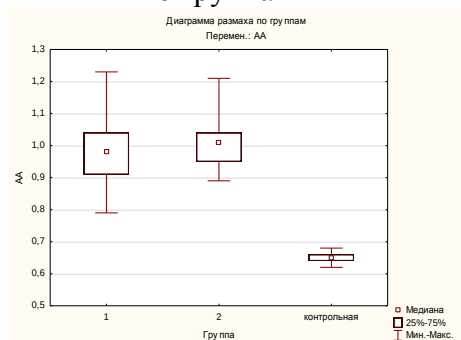


Рисунок 7 – Диаграмма размаха ИР в аркуатной артерии

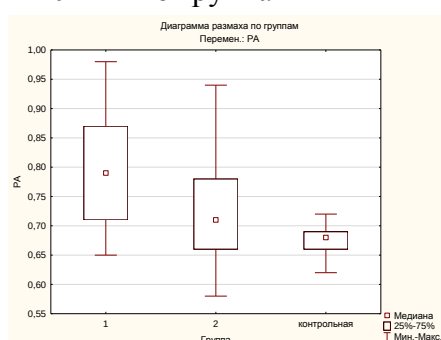


Рисунок 8 – Диаграмма размаха ИР в радиальной артерии

Анализ показателей ИР базальной артерии выявил статистически достоверную разницу между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,0001$), Рисунок 9. При изучении величины индекса Хатля выявлены статистически достоверные различия в группах 1-3 и 2-3: в 1-ой группе $205,46 \pm 9,651$ - во 2-ой $204,35 \pm 13,87$ против $110,84 \pm 6,36$ в 3-ей группе (p^{1-3} и $p^{2-3} < 0,0001$). А вот у страдающих аденомиозом (группы 1 и 2) индекс Хатля не отличался и был сравним друг с другом ($p > 0,05$). (Рисунок 10).

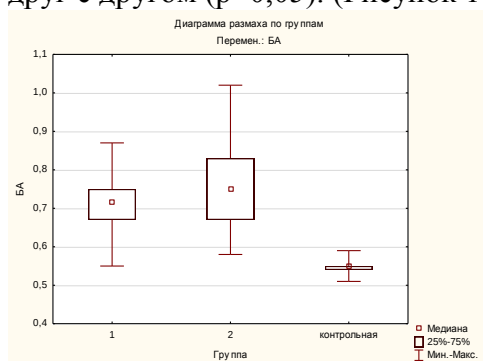


Рисунок 9 – Диаграмма размаха ИР базальной артерии

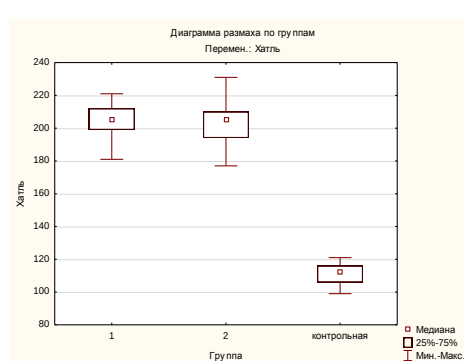


Рисунок 10 – Диаграмма размаха индекса Хатля

Количественные характеристики индекса Хатля представлены в Таблице 6, имеются существенные отличия между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,0001$), при этом отличий между 1-ой и 2-ой группами не выявлено.

Таблица 6 – Показатели индекса Хатля в группах исследования

Показатель	1 группа N=26	2 группа N=23	3 группа N=25
Индекс Хатля	$205,46 \pm 9,651$ [181,0-221,0]	$204,35 \pm 13,87$ [177,0-231,0]	$110,84 \pm 6,36$ [99,0-121,0]

Полученные нами приоритетные величины индексов резистентности левой маточной артерий, характерные для обследуемой популяции пациенток с

подтвержденным диагнозом бесплодие на фоне аденомиоза, являются определяющими для использования их при обследовании и лечении пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием. Мы считаем, что необходимо включить в протокол УЗИ определение индекса Хатля, как достоверного, доступного, не инвазивного метода диагностики аденомиоза. При анализе толщины “переходной зоны” выявлена статистически достоверная разница между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,001$): в 1 группе $=12,97 \pm 0,72$; во 2-ой $=13,7 \pm 0,52$ и в 3-ей $=3,6 \pm 1,12$, при $p^{1-2} > 0,05$.

Таблица 7 – Показатели толщины переходной зоны

Показатель	1 группа N=26	2 группа N=23	3 группа N=25
Толщина переходной зоны (мм)	$12,97 \pm 0,72$ [12,0-14,3]	$13,7 \pm 0,52$ [12,8-14,6]	$3,6 \pm 1,12$ [0-6,7]

Причем во 2-ой группе (с более выраженной диспареунией и тазовой болью в баллах по ВАШ) толщина переходной зоны была выше на 5,3%, хотя статистически достоверной разницы между 1 и 2 группами выявлено не было (Рисунок 11).

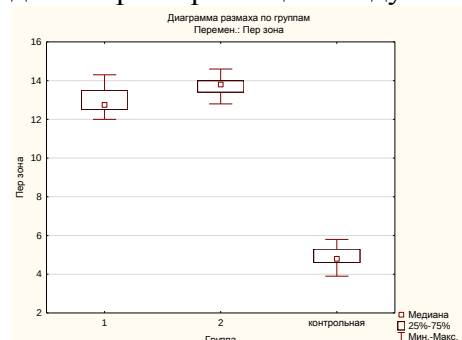


Рисунок 11 – Диаграмма размаха показателей толщины переходной зоны

Таким образом, у пациенток с аденомиозом в сравнении со здоровыми, имеется увеличенная толщина переходной зоны, повышенный индекс Хатля, повышенные ИР сосудов матки, что позволяет ориентироваться на эти показатели при диагностике аденомиоза и использовать их для контроля терапии при проведении прегравидарного лечения перед ЭКО.

В ходе исследования выявлена частота дополнительных гистероскопических признаков: темно-красные участки эндометрия в 1-ой группе были визуализированы у 53,8%; во 2-ой у 56,5%; дефекты эндометрия у 13,9% во 2-ой группе; гиперваскуляризация у 65,4% в 1-ой группе; у 91,3% во 2-ой; расширенные сосуды у 19,2% в 1-ой группе; у 78,3% во 2-ой. Чувствительность определения темно-красных участков эндометрия в 1 группе была 53,84%; во 2-ой 56,52%, среди всех обследованных составила 55,1%. Аналогично картина расширенных сосудов: 19,23% в 1-ой группе; 56,52% во 2-ой для всех обследованных пациенток с аденомиозом чувствительность составила 46,94%. При этом специфичность метода составила 100%.

Рассматривая аденомиоз как длительно текущее заболевание, требующее курации на всем протяжении жизни пациентки, мы обратили внимание на показатели общего анализа крови: имеется статистически достоверная разница между больными и здоровыми в показателях лейкоцитов, что подчеркивает хроническое течение процесса, приводящее к изменению иммунологического статуса. Известно, что лейкоциты периферической крови являются источником цитокинов, особенно ИЛ-6, кроме этого лейкоциты идентифицируют с bcl-2, а совокупность ИЛ-6 с ПР способствует повышению уровня ЭР [L.L. Wu et al., 2015]. Определение лейкоцитов периферической крови может показать как уровень ИЛ-6, так и изменение ЭР. Определение лейкоцитов периферической крови возможно использовать в качестве критерия эффективности проводимой терапии, оценки

прогноза течения заболевания [С.А. Плескановская и соавт., 2014; И.В. Нестерова и соавт., 2011]. Выявлены отличия между группами в уровне АЛТ, глюкозы, хотя эти показатели и были в пределах нормы. АЛТ выступает как катализатор обратимых переносов аланина, который в тканях быстро превращается в глюкозу, поэтому возможно участие трансаминаз в процессах формирования инсулинорезистентности, аланин укрепляет иммунную систему, способствует выработке лимфоцитов, концентрируясь в печени, что показано Е.О. Данченко (2012).

Определение уровня гомоцистеина показало: средние его показатели в 1 группе были выше нормы: $12,25 \pm 6,811$ мкмоль/л [3,7-35,0], при нормальных его значениях 5-12 мкмоль/л в репродуктивном возрасте. Во 2 группе при разбросе показателей от 3,9 до 16,3 мкмоль/л были пациентки с повышенным уровнем, как и в 3-ей группе [4,0-17,6]. Учитывая тесную связь между гипергомоцистеинемией и сосудистыми тромбозами, тромбо-ассоциированными состояниями [А.Д. Макацария и соавт., 2016; Е.А. Nohr et al., 2014], перед проведением гормонотерапии как с лечебной целью, так и в циклах ЭКО, необходимо определять уровень гомоцистеина и проводить гормонотерапию на фоне фолатной поддержки.

Изучение иммунно-воспалительных комплексов показало: уровень неоптерина и провоспалительного цитокина ИЛ-6 в 1 группе в 1,2 раза ниже, чем во 2-ой группе. При этом во 2-ой группе сывороточная концентрация неоптерина и ИЛ-6 находилась в пределах показателей здоровых пациенток (3 группа) репродуктивного возраста. В отличие от этих показателей, уровень L-селектина достоверно отличался в 1 ($30,203 \pm 6,497$ пкг/мл) и 2 ($28,06 \pm 6,412$) группах от показателей 3 ($15,156 \pm 4,732$) группы при $p < 0,001$. Медиана размаха L-селектина (Рисунок 12) в 3 группе расположена значительно ниже медиан L-селектина в 1-ой и во 2-ой группах (медианы примерно на одном уровне), а разброс показателей L-селектина во 2-ой группе несколько выше. Изучение иммунно-воспалительных показателей продемонстрировало, что в 1 и 2 группах (пациентки с бесплодием на фоне аденомиоза) имеется двукратное достоверное отличие от здоровых в уровне L-селектина.

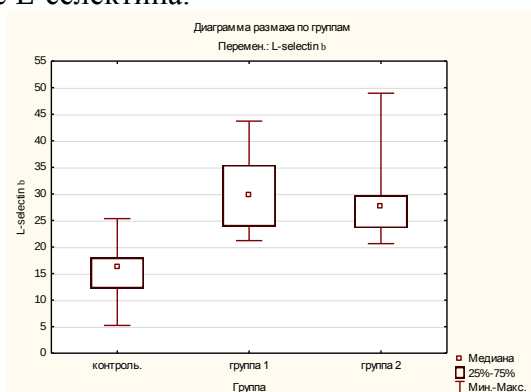


Рисунок 12 – Диаграмма размаха показателей L-селектина по группам

Учитывая цель и задачи, проведено морфологическое исследование пайпель-биоптатов, полученных на 19-23 дни менструального цикла. У пациенток 1-ой группы секреторный эндометрий был диагностирован в 1,3 раза чаще, чем во 2-ой группе: 73,1% и 56,5% соответственно. Пролиферативный наоборот: чаще в 2,5 раза во 2-ой группе, чем в 1-ой (39,1% против 15,4%). В 1-ой группе у 50,0% с пролиферативным эндометрием выявляли полипы эндометрия. Во 2-ой группе таких пациенток было 33,3% (в 1,5 раза меньше). В 1-ой группе сочетание полипа и секреторного эндометрия было у 21,1%. Во 2-ой группе секреторный эндометрий и полип эндометрия выявлен у 15,4%, что в 1,4 раза реже. В 1,2 раза реже достигалась средняя стадия фазы секреции во 2 группе: 73,7% в 1-ой группе и 61,5% во 2-ой. Таким образом, необходимый для имплантации секреторный эндометрий средней фазы чаще был у пациенток 1 группы, которые имели менее выраженные клинические проявления аденомиоза. Среди пациенток 3-ей группы у 84,0%

эндометрий был секреторным и у всех (100%) достиг средней стадии фазы секреции. Таким образом, у пациенток 1-ой группы секреторный эндометрий средней стадии фазы секреции был диагностирован на 12,3% реже, чем у здоровых и на 26,8% реже во 2-ой группе, чем в 3-ей.

При проведении ИГХ были выявлены статистически достоверные отличия в показателях между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,001$) между ЭР ядер клеток стромы и ядер клеток желез, ПР ядер клеток стромы и ядер клеток желез, а между 1-ой и 2-ой группами статистической разницы не достигнуто, как в отношении ЭР ядер клеток стромы и ядер клеток желез, так и ПР ядер клеток стромы и ядер клеток желез ($p > 0,05$). Мы получили статистически достоверную разницу в показателях величины ЭР у больных аденомиозом и у здоровых. Показатели в 1 и 2 группе не отличались, как и частота дисменореи в группах (в обеих 100%) и в отношении балльной ее оценки ($5,65 \pm 0,85$ в 1 группе и $5,13 \pm 1,42$ во 2-ой).

Проведенный канонический анализ показал, что между клиническими признаками аденомиоза (дисменорея, диспареуния и тазовая боль вне менструации) и показателями крови (уровень лейкоцитов, эритроцитов, гематокрит, гемоглобин, трансаминазы, глюкоза крови и гомоцистеин) коэффициент канонической корреляции составляет $R = 0,642$, так как уровень значимости критерия Хи-квадрат $= 0,005$, следовательно взаимосвязь умеренная, близкая к сильной и статистически значимая. Умеренная положительная взаимосвязь выявлена между тазовой болью вне менструации и диспареунией ($R = 0,532$). Кроме этого выявлена умеренная положительная взаимосвязь между эритроцитами и АЛТ ($R = 0,449$) и умеренная отрицательная взаимосвязь между гематокритом и АЛТ ($R = -0,446$). Диаграмма рассеяния для данных множеств изображена на Рисунке 12.

Нами проведен канонический анализ между клиническими признаками (дисменорея, диспареуния, тазовая боль вне менструации) и показателями иммуногистохимии (ЭР стромы и железы, ПР стромы и железы), отражающими морфологические изменения эндометрия. Коэффициент канонической корреляции $R = 0,484$. Так как уровень значимости критерия Хи-квадрат $= 0,19$ и он больше 0,06, то взаимосвязь умеренная.

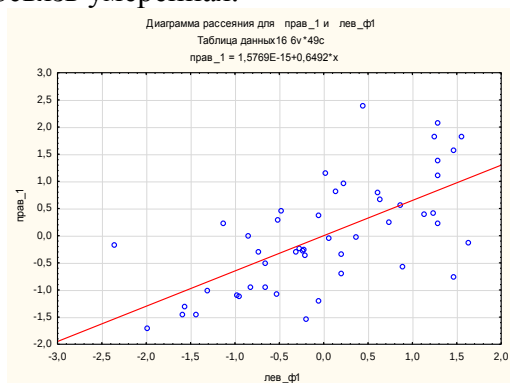


Рисунок 12 – Диаграмма рассеяния множеств

Между тазовой болью вне менструации и диспареунией имеется статистически достоверная взаимосвязь $R = 0,532$. Между показателями ИГХ имеется умеренная положительная взаимосвязь. Так $R = 0,304$ между ЭР железы и ЭР стромы. Умеренная отрицательная взаимосвязь имеется между ЭР стромы и ПР железы ($R = -0,297$). В Таблице 8 отражены коэффициенты парной корреляции, которые и определяют величину канонической корреляции: умеренная положительная взаимосвязь между показателями диспареуния и ПР железы, умеренная отрицательная взаимосвязь между диспареунией и ЭР стромы, тазовая боль и ЭР стромы.

Таблица 8 – Коэффициенты парной корреляции

Число наблюдений N=49	Корреляции между множествами			
	ЭР строма	ЭР железа	ПР строма	ПР железа
дисменорея	0,103	0,048	-0,209	-0,047
диспареуния	-0,409	-0,231	0,008	0,320
тазовая боль вне менструации	-0,354	-0,109	-0,065	0,093

Примечание: жирным курсивом выделены умеренные взаимосвязи

Также нами проведен канонический анализ между показателями общего и биохимического анализов крови и ИГХ показателями. Коэффициент канонической корреляции составил $R=0,672$, взаимосвязь умеренная, близкая к сильной и статистически значимая. В Таблице 9 отображены коэффициенты парной корреляции между показателями множества, в которое входят показатели анализов крови. Между ИГХ показателями также имеются корреляции (Таблица 10).

Таблица 9 – Коэффициенты парной корреляции показателей крови

Число наблюдений N=49	Корреляции, левое множество							
	Лейкоц	эритроц	Ht	Hb	АЛТ	АСТ	Глюкоза	Гомоцистеин
Лейкоц	1,000	-0,025	-0,253	-0,135	-0,051	0,091	-0,209	0,029
эритроц	-0,025	1,000	-0,267	-0,163	0,268	0,449	-0,030	0,050
Ht	-0,253	-0,267	1,000	-0,202	-0,254	-0,446	0,119	-0,096
Hb	-0,135	-0,163	-0,202	1,000	-0,119	-0,013	-0,043	-0,023
АЛТ	-0,051	0,268	-0,254	-0,119	1,000	0,286	-0,442	0,178
АСТ	0,091	0,449	-0,446	-0,013	0,286	1,000	-0,125	0,182
Глюкоза	-0,209	-0,030	0,119	-0,043	-0,442	-0,125	1,000	-0,296
Гомоцистеин	0,029	0,050	-0,096	-0,023	0,178	0,182	-0,296	1,000

Примечание: жирным курсивом выделены умеренные взаимосвязи

Таблица 10 – Взаимосвязи между показателями ИГХ

Число наблюдений N=49	Корреляции, правое множество			
	ЭР строма	ЭР железа	ПР строма	ПР железа
ЭР строма	1,000	0,304	0,175	-0,297
ЭР железа	0,304	1,000	-0,004	-0,178
ПР строма	0,175	-0,004	1,000	-0,040
ПР железа	-0,297	-0,178	-0,040	1,000

Примечание: жирным курсивом выделены умеренные взаимосвязи

В Таблице 11 представлены коэффициенты парной корреляции между показателями множеств: крови и ИГХ.

Таблица 11 – Коэффициенты парной корреляции ИГХ показателей и показателей крови

Число наблюдений N=49	Корреляции между множествами			
	ЭР строма	ЭР железа	ПР строма	ПР железа
лейкоциты	0,508	0,121	-0,009	-0,293
эритроциты	0,084	0,212	0,160	0,152
гематокрит	-0,102	0,125	-0,084	0,021

Число наблюдений N=49	Корреляции между множествами			
	ЭР стромы	ЭР железа	ПР стромы	ПР железа
гемоглобин	0,025	-0,142	0,220	0,247
АЛТ	0,257	0,133	0,218	-0,161
АСТ	0,167	-0,055	0,212	0,087
глюкоза	-0,221	-0,059	0,040	0,244
гомоцистеин	0,229	-0,183	0,016	0,053

Примечание: жирным курсивом выделены умеренные взаимосвязи

По сути именно эти взаимосвязи и определяют величину канонической корреляции. Умеренная положительная взаимосвязь между показателями уровня лейкоцитов и ЭР стромы. Умеренная отрицательная взаимосвязь между уровнем лейкоцитов и ПР железы. Остальные взаимосвязи либо слабые, либо умеренные, но близкие к слабым. Но в совокупности они определяют умеренную, близкую к сильной взаимосвязь – коэффициент канонической корреляции $R = 0,672$. На Рисунке 13 изображена диаграмма рассеяния для показателей обоих множеств. Видно, что наблюдения (больные) расположены вдоль прямой регрессии, описывающей взаимосвязь между показателями левого и правого множества.

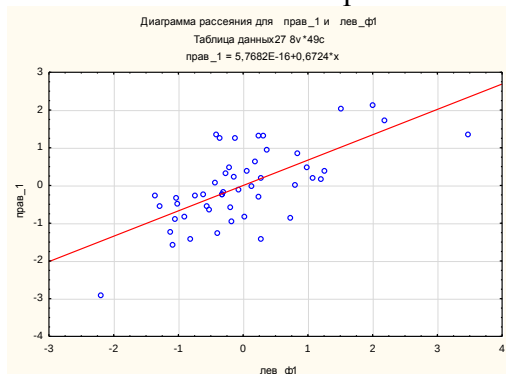


Рисунок 13 – Диаграмма рассеяния множеств (показатели крови и ИГХ)

Таким образом, нами выявлены клинические (дисменорея, диспареуния, тазовая боль вне менструации) и лабораторные параллели. Причем среди лабораторных параллелей используются как общий анализ крови (уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобин, гематокрит), так и биохимические показатели (АЛТ, АСТ, глюкоза крови, гомоцистеин), а также иммунологические показатели (L-селектин) и ИГХ (ЭР желез и стромы, ПР желез и стромы). Кроме этого выявлены взаимосвязи между клиническими проявлениями (дисменорея, диспареуния, тазовая боль вне менструации) и показателями ИР маточных артерий, индексом Хатля и толщиной «переходной зоны».

Перед ЭКО было проведено в 1-2 группах лечение аденомиоза. Необходимость прегравидарной терапии рассматривается как подготовка к беременности, направленная на снижение акушерских осложнений [С. Tosti et fl., 2016; S. Vannuccini, 2017]. В 1 группе был назначен диеногест 2 мг по 1 таблетке ежедневно 6 месяцев без перерыва, во 2-ой группе а-ГнРГ бусерелин 3,75 мг, в/м, 6 инъекций один раз в 28 дней, начиная с 1-4 дней МЦ совместно с возвратной терапией эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг по 1 таблетке ежедневно, начиная со 2-ой инъекции.

Проведенная терапия привела к статистически достоверному снижению проявлений клиники аденомиоза: в 1 группе дисменорея осталась только легкой степени, а у 26,9% пациенток совсем исчезла. Диспареуния осталась легкой степени у 42,3% пациенток, у 57,69% исчезла. Во 2 группе у 34,78% пациенток прекратились боли во время менструации, а дисменорея легкой степени была выявлена у 65,22%. Диспареуния не беспокоила после лечения 8,7% и осталась легкой степени у 91,3%.

Лечение и улучшение клинической картины привело к изменению показателей УЗИ: величина ИР правой и левой маточных артерий, радиальной и базальной артерий, аркуатной артерии достоверно изменилась в сторону нормализации данных показателей и приблизилась к величинам ИР, характерным для здоровых, при $p < 0,05$ в обеих группах, что способствует более полноценной плацентации. Также достоверно в обеих группах снизился индекс Хатля, приблизившись к контрольным цифрам, характерным для здоровых ($p < 0,0001$). В результате терапии толщина «переходной зоны» практически нормализовалась, стала менее 12 мм. В 1 группе снижение произошло на 16,35%, во 2-ой на 20,44%. Мы можем предположить, что лечение диеногестом в течение 15 месяцев (по инструкции) может привести к нормализации «переходной зоны», сравнимой с толщиной ее в группе контроля.

Произошло статистически достоверное снижение уровня L-селектина: до лечения в 1-ой группе уровень был $30,203 \pm 6,497$ пкг/мл после 6 месяцев приема диеногеста стал $20,234 \pm 5,316$ пкг/мл ($p < 0,001$); во 2-ой группе был $28,096 \pm 6,412$ пкг/мл, после 6 инъекций а-ГнРГ $20,002 \pm 4,087$ пкг/мл ($p < 0,001$). В отношении уровня неоптерина и ИЛ-6, являющихся маркерами системного воспалительного ответа, достоверных отличий нет. Выявлено повышение числа адгезивных молекул (L-селектина), свидетельствующее о дисбалансе эндотелиально-тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий [С.М. Bruno et al., 2005]. Достоверное снижение L-селектина на фоне терапии в 1-2 группах говорит об уменьшении повреждения эндотелия, подчеркивая эффективность терапии. Необходимо отметить, что на фоне диеногеста интенсивность снижения уровня L-селектина более выражена (1 группа), чем при терапии а-ГнРГ (2 группа). Кроме этого, а-ГнРГ снижают уровень неоптерина и ИЛ-6 до более низкого, чем в 3 группе. Таким образом, проведение прегравидарной подготовки путем назначения диеногеста по 2 мг в сутки сроком не менее, чем на 6 месяцев, является необходимым у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием в программах ЭКО.

Определена диагностическая значимость L-селектина как метода контроля эффективности терапии аденомиоза. После лечения между 1-2 группами значимых различий в его уровне не найдено. Оказалось, что корреляционная взаимосвязь L-селектина до и после лечения умеренная, близкая к сильной и является статистически значимой ($R = 0,584$).

Анализируя полученные данные, видно, что в результате терапии в 1-2 группах, имеются достоверные изменения L-селектина; показателей ИР маточных артерий, индекса Хатля; изменения толщины «переходной зоны» и клинических проявлений аденомиоза, интенсивность которых (дисменорея, диспареуния, интенсивность тазовой боли вне менструации) по шкале ВАШ статистически достоверно уменьшилась.

Выявлена умеренная корреляция ($R = 0,564$) при помощи канонического анализа между экспрессией ЭР и ПР клеток стромы и желез, полученных до проведения терапии, с индексами резистентности маточных артерий, полученных после лечения. Между ЭР стромы до лечения и ИР ПМА после лечения (п/л) корреляционная связь составила $R = -0,35$; между ЭР железы и ИР радиальной артерии п/л $R = 0,25$; между ПР стромы и ИР базальной артерии п/л $R = -0,28$.

Итогом проведенного исследования явилась не только частота наступления беременности, но и ее доношивание. Из 49 пациенток, включенных в исследование, было проведено 72 цикла ВРТ. В результате чего беременность в 1 группе наступила у 19 пациенток (73,08%), во 2-ой - у 18 пациенток (78,26%). В группе контроля беременность наступила у 20 пациенток с мужским фактором бесплодия (80,0%). Всего у пациенток с аденомиозом беременность наступила в 75,51%, что сравнимо со здоровыми в 3 группе. Наступление беременности на один перенос составило 51,4%.

Нами проведено сравнение течения беременностей у пациенток с аденомиозом 1-2 групп и пациенток с аденомиозом, которым не проводилась прегравидарная терапия перед ЭКО. В I триместре угроза прерывания беременности была у 73,33% без предшествующей

терапии против 42,11% в 1 группе и 72,22% во 2 группе. Подготовка к ЭКО при назначении диеногеста дает достоверно лучшие результаты: прервалась беременность в I триместре у 33,33% в группе без подготовки против 5,26% в 1 группе и 5,56% во 2-ой (5,41% из числа беременных с аденомиозом 1-2 групп). Очень ранние преждевременные роды были у 20,0% беременных в группе без подготовки, в 1 группе таких беременных не было, во 2-ой всего 11,11%. Преждевременные роды были у 46,67% пациенток с аденомиозом без подготовки и у 21,05% в 1 группе и у 5,56% во 2-ой (13,51% среди беременных с аденомиозом 1-2 групп). Родоразрешены беременные с аденомиозом без подготовки были операцией кесарева сечения в 80,0% против 35,14% в 1-2 группах. Во время течения беременности в III триместре преэклампсия легкой степени была у 40,0% пациенток с аденомиозом без прегравидарной терапии против 5,4% в 1-2 группах. Полученные нами данные соответствуют проводимым исследованиям других авторов [М. Momoda et al., 2009; К. Adachi et al., 2016], но отличаются по частоте рецидивов без лечения в сторону увеличения показателей. При оценке по шкале АПГАР различий не выявлено: в 1 группе $7,3 \pm 1,2$ балла, во 2-ой $-7,6 \pm 1,3$ балла, в 3 группе $7,8 \pm 1,6$ балла. Уровень живорождения на один перенос эмбриона составил 48,6%.

Для реабилитации после родов пациенткам клинических групп назначался гестагенный контрацептив (75 мкг дезогестрела) в непрерывном режиме через 56 дней после родов/кесарева сечения. Из 49 пациенток продолжают использовать гестагенный пероральный контрацептив 38,78%, используют с целью контрацепции левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему 32,65%. Отказ от долгосрочной контрацепции после окончания кормления грудью у 28,57% привел к возобновлению тазовых болей у 42,86% и потребовало назначения или гестагенов в длительном режиме, или а-ГнРГ, у 21,43% рецидив наступил через год. У 35,71% рецидива не наблюдалось в течение года после родов. Полученные данные несколько отличаются от исследований Adachi K et al. (2016). Они рассматривали популяцию пациенток после цистэктомии и 2-х летнего приема диеногеста: рецидивов не было. У не использующих терапию рецидив был 16,5% к 6-му месяцу, 24,0% к 12-му. У Ota et al. (2015) наблюдали 5 лет: рецидив при приеме гестагенов после операции был у 4%, а без у 69%. Следовательно, противорецидивная терапия после родов должна проводиться.

Исследование исходного фона способствует правильной прегравидарной тактике при аденомиоз-ассоциированном бесплодии: беременность наступила у 73,08% после прегравидарного использования диеногеста и у 78,26% после 6 инъекций а-ГнРГ на фоне «возвратной терапии», что превышает результаты М. Cosson et al. (2002) в 2,2-2,7 раза.

Внедрение УЗИ-скрининга перед ЭКО для исключения/подтверждения аденомиоза, назначение перед протоколом диеногеста по 2 мг ежедневно, привело к увеличению частоты беременности в 2015 г. до 40,0% по сравнению с 2013 г. (29,7%) и 2014 г. (28,7%). Выработанный алгоритм представлен на Рисунке 14.

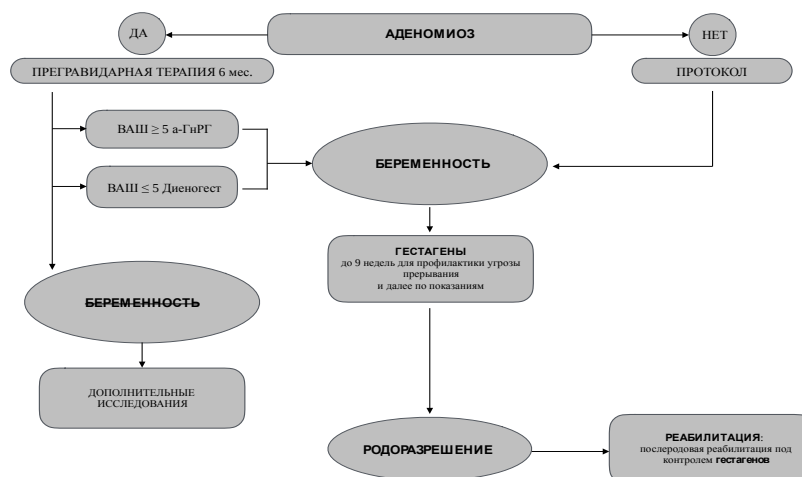


Рисунок 14 – Алгоритм ведения пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием

ВЫВОДЫ

1. Прегравидарная терапия аденомиоза перед ЭКО привела к беременности в клинических группах у 73,08% и 78,26%. Частота живорождения составила 48,6%. Рецидив аденомиоза без реабилитации через 6 месяцев после родов возник у 42,86%, через 12 – у 64,29%. УЗИ-скрининг аденомиоза перед ЭКО увеличил частоту беременности на 11,3%.

2. Возраст обследованных составил $31,7 \pm 3,2$ года, длительность бесплодия была до $6,53 \pm 3,16$ года; первичное бесплодие у 66,8%, раннее менархе у 28,7%; гипоксия в родах у 45,7%; респираторно-вирусными инфекциями болели в пубертате 80,2%; страдали заболеваниями ЖКТ (47,4%), эндокринопатиями (39,0%), ССЗ (10,9%). Прерывания беременности в анамнезе были у 43,9% пациенток со вторичным бесплодием; контрацептивы использовали 63,2%, из них КОК 62,8%.

3. Клиника аденомиоз-ассоциированного бесплодия проявляется у 100% дисменореей, диспареунией и тазовой болью вне менструации в клинических группах у 92,3% и 95,7%. Оценка по ВАШ диспареунии варьирует в клинических группах от $1,77 \pm 1,8$ балла до $4,78 \pm 1,44$, тазовой боли вне менструации от $2,27 \pm 1,31$ балла до $3,61 \pm 1,47$, отличаясь от группы контроля ($1,67 \pm 0,58$ балла), при $p < 0,001^{1-3; 2-3}$. Выявлена корреляция между тазовой болью вне менструации и диспареунией, $R = 0,532$.

4. Определена достоверная разница ИР маточных артерий между клиническими группами и контрольной: ИР ПМА ($1,02 \pm 0,107 - 1,02 \pm 0,107$) и $0,51 \pm 0,03$ ($p^{1-3; 2-3} < 0,001$); ИР ЛМА ($0,92 \pm 0,091 - 0,92 \pm 0,091$) и $0,57 \pm 0,02$ ($p^{1-3; 2-3} < 0,001$); ИР АА ($0,99 \pm 0,116 - 1,01 \pm 0,07$) и $0,65 \pm 0,02$ ($p^{1-3; 2-3} < 0,0001$), ИР РА ($0,79 \pm 0,094 - 1,12 \pm 1,89$) и $0,67 \pm 0,03$, $p^{1-3; 2-3} < 0,0001$; ИР БА ($1,06 \pm 0,056 - 0,76 \pm 0,12$) и $0,55 \pm 0,02$, $p^{1-3; 2-3} < 0,0001$. Нормализация ИР в базальной артерии после лечения ведет к улучшению кровотока плацентарной площадки. Выявлены достоверные отличия индекса Хатля между клиническими группами и контрольной: $205,46 \pm 9,65 - 204,35 \pm 13,87$ и $110,84 \pm 6,36$ ($p^{1-3; 2-3} < 0,0001$); толщины «переходной зоны»: $12,97 \pm 0,72$ 1-я, $13,7 \pm 0,52$ 2-я и $3,6 \pm 1,12$ ($p^{1-3; 2-3} < 0,0001$), $R = 0,647$. При гистероскопии чувствительность гиперваскуляризации составила 77,55%, темно-красных участков эндометрия 55,1%, расширенных сосудов 46,94%, при специфичности 100%.

5. Достоверным маркером при аденомиоз-ассоциированном бесплодии является L-селектин (разница больные/здоровые в 2 раза): $30,203 \pm 6,497 - 28,006 \pm 6,41$ и $15,15 \pm 4,73$ ($p^{1-3; 2-3} < 0,0001$), нормализующийся после терапии параллельно с увеличением числа беременностей. Повышение L-селектина до лечения свидетельствует о дисбалансе эндотелиально-тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий, а снижение подчеркивает

эффективность терапии. Использование L-селектина для контроля терапии определено его высокой корреляцией до и после лечения, $R=0,584$.

6. Выявлена статистически достоверная разница в показателях ЭР и ПР желез и стромы у больных и здоровых, $p<0,05$. Определены клинико-морфологические ассоциации в клинических группах: пролиферативный эндометрий был в 2,5 раза чаще во 2 группе; при обильных менструациях в 1,6 раза чаще; при гистероскопии в 1,4 раза чаще выявлена гиперваскуляризация, в 4 раза чаще расширенные сосуды. Параллельное повышение L-селектина, по-видимому, отражает прогрессирование аденомиоза.

7. Определен диагностический комплекс, включающий L-селектин как метод контроля эффективности терапии, ИР маточных сосудов, индекс Хатля ($R=0,584$) до и после лечения. Выявлена корреляция ($R=0,564$) между экспрессией ЭР и ПР клеток стромы и желез до лечения с ИР маточных артерий после лечения при статистически достоверном уменьшении ($p<0,05$) клинических проявлений аденомиоза.

8. Внедрение разработанного алгоритма привело к снижению угрозы прерывания в I триместре в 1,3 раза и прерывания беременности в 6,0 раз, очень ранних преждевременных родов в 1,8 раз, а преждевременных в 3,5 раза; частота кесарева сечения снизилась в 2,3 раза. Отсутствие реабилитации привело к рецидивированию аденомиоза у 35,71%.

Практические рекомендации

1. Учитывая высокую распространенность аденомиоза у пациенток с бесплодием, перед проведением процедуры ЭКО необходим скрининг с определением при проведении УЗИ индексов резистентности маточных сосудов (доплерометрия сосудов матки) и индекса Хатля (увеличение продолжительности полупериода фазы систолы, то есть скорость падения скорости кровотока в сосудах) с последующим включением этих показателей в протокол исследования.

2. С целью контроля эффективности лечения аденомиоза целесообразно определение уровня L-селектина перед проведением процедуры ЭКО.

3. Прегравидарную гормональную терапию перед процедурой ЭКО у пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза целесообразно проводить с фолатной поддержкой в профилактических дозах 400 мкг в сутки в течение 6 месяцев.

4. Для выбора гормонального препарата прегравидарной терапии аденомиоза перед ЭКО целесообразно использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ): при оценке по ВАШ тазовой боли вне менструации и диспареунии более 5 баллов - назначаются агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов, при оценке менее 5 баллов – диеногест в стандартной дозировке.

5. Учитывая, что диеногест показал более выраженные положительные изменения уровня L-селектина в сравнении с агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов при проведении прегравидарной подготовки перед ЭКО у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, предпочтительнее назначение диеногеста по 2 мг ежедневно в течение не менее 6 месяцев. При этом возможно параллельно определять ультразвуковые маркеры: величину индексов резистентности маточных сосудов, индекс Хатля с целью определения длительности лечения.

6. Пациенткам с аденомиоз-ассоциированным бесплодием при наличии заболеваний ЖКТ во время беременности рекомендуется повышение суточной дозы фолиевой кислоты до 800 мкг в связи с высоким риском развития осложнений беременности.

7. В послеродовом периоде пациенткам с аденомиозом с целью снижения частоты его рецидивов целесообразно назначение гестагенов в виде оральной контрацепции (дезогестрел 75 мкг) или внутриматочной контрацепции (ЛНГ-содержащая релизинг-система).

8. Подготовку к беременности пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием рекомендуется проводить согласно разработанному алгоритму (Рисунок 14).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Жигаленко, А.Р. Опыт использования диеногеста 2 мг (Визанны) у пациенток Краснодарского края / Л.Ю. Карахалис, А.Р. Жигаленко // Проблемы репродукции. – 2012. – №5. – С.41 – 44.
2. Жигаленко, А.Р. Контрацептивные и неконтрацептивные эффекты дросперинона / Л.Ю. Карахалис, А.Р. Жигаленко, Е.И. Стебло // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – №2. – С.73–75.
3. Жигаленко, А.Р. Синдром хронической тазовой боли в гинекологической практике / Л.Ю. Карахалис, Г.А. Пенжоян, А.Р. Жигаленко, Н.С. Папова, В.В. Пономарев, А.Г. Безруков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, №5. – С.48–49.
4. Жигаленко, А.Р. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии / А.Р. Жигаленко, Л.Ю. Карахалис, Н.С. Папова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, №4. – С.65–73.
5. Жигаленко, А.Р. Клинические и иммунологические изменения при лечении аденомиоза у пациенток с бесплодием / Л.Ю. Карахалис, А.Р. Жигаленко, Г.А. Пенжоян, Н.В. Колесникова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, №5. – С.37– 44.
6. Жигаленко, А.Р. Влияние стресс индуцированной реакции на уровень пролактина и кортизола / Л.Ю. Карахалис, А.Р. Жигаленко // Современные проблемы науки и естествознания. – Краснодар. – 2008. – Прил. №1. – С.203– 204.
7. Жигаленко, А.Р. Портрет женщины, пришедшей на аборт / А.Р. Жигаленко, Л.Ю. Карахалис, Ю.М. Черевцова, Е.Ю. Бороденко // Материалы XI Всероссийского научного форума Мать и Дитя. – Москва. – 2010. – С.372-373.
8. Jhigalenko, A. Reproductive function of women with adenomyosis / L. Karakhalis, I. Chervonnaya, F. Jhigalenko, N. Papova // Human reproduction. – 2014. – Vol 36, № 6. – P.511–512.
9. Пат. № 2630589 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, Способ тактики лечения эндометриоза при нежелательной беременности/ Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Червонная И.Ю., Жигаленко А.Р., Папова Н.С.; заявитель и патентообладатель, - Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Червонная И.Ю. №2016131806; заявл. 02.08.2016; опубл. 11.09.2017; Бюл. № 26; с. 9; ил. 2.

Список используемых сокращений

АА – аркуатная артерия
А-ГнРГ – агонисты гонадотропин релизинг гормонов
БА – базальная артерия
ВАШ - визуально аналоговая шкала
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГХ – иммуногистохимия
ИЛ - интерлейкины
ИР – индекс резистентности
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛМА - левая маточная артерия
МЦ - менструальный цикл
ОРПР – очень ранние преждевременные роды
ПМА - правая маточная артерия
ПР – рецепторы прогестерона
РА - радиальная артерия

ССС- сердечно-сосудистая система
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
РЭ - рецепторы эстрадиола
R- коэффициент корреляции