

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»** МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Папова Нелли Сергеевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ НА
АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор

Л.Ю. Карахалис

Краснодар – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. АДЕНОМИОЗ, ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Распространенность аденомиоза, факторы риска.....	14
1.2. Современные патогенетические аспекты аденомиоза.....	17
1.3. Клинические проявления аденомиоза	20
1.4. Диагностика аденомиоза.....	22
1.5. Влияние методов диагностики аденомиоза на выбор лечения	29
1.6. Молекулярно-генетические методы исследования	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Дизайн исследования.....	35
2.2. Клинические методы исследования.....	39
2.3. Лабораторные методы исследования.....	40
2.4. Лучевые методы исследования.....	40
2.5. Гистероскопия и кольпоскопия у обследованных.....	41
2.6. Определение полиморфных систем генов.....	41
2.7. Визуально аналоговая шкала.....	42
2.8. Морфологические методы исследования.....	42
2.9. Статистические исследования.....	43
2.10. Объем проведенных диссертационных исследований	43
ГЛАВА 3. ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ.....	46
3.1. Характеристика групп обследования	46

3.1. Репродуктивный анамнез в группах исследования.....	56
3.2. Клинические проявления аденомиоза в группах исследования	63
3.3. Визуализационные показатели в группах обследования.....	66
3.4. Изменение биохимических показателей и показателей крови в группах исследования.....	82
3.5. Определение генов детоксикации ксенобиотиков.....	88
3.6. Гистероскопические и кольпоскопические особенности у пациенток с аденомиозом.....	91
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ВНЕДРЕНИЕ ЕЕ В ПРАКТИКУ, ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
4.1. Математическая модель прогнозирования стадии аденомиоза.....	97
4.2. Внедрение модели прогнозирования в коиническую практику и оценка проводимой терапии на амбулаторном этапе.....	107
ГЛАВА 5.	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	164

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Аденомиоз это гетерогенное гинекологическое заболевание, имеющее разнообразные клинические проявления, к наиболее распространенным из которых относятся тяжелые менструальные кровотечения и дисменорея [2; 24; 28; 57; 64; 67; 81; 89; 94; 120; 123; 132; 142; 179; 189; 196; 199; 230]. Однако, течение заболевания может быть и асимптоматичным, что затрудняет его диагностику, откладывая на годы время правильной постановки диагноза [32; 40; 51; 84; 89; 91; 100; 134; 193; 219]. На сегодняшний день не существует стандартных диагностических критериев визуализации, поэтому выбор оптимального лечения является сложной задачей [32; 51; 84; 100; 142]. Пациентки с аденомиозом зачастую имеют сопутствующую патологию, что во многом усложняет диагностику и лечение [47; 67; 68; 86; 182; 998; 208; 225] и требует поиска новых диагностических маркеров или их сочетания.

Степень разработанности темы. Изменения, характерные для аденомиоза, часто заметны при проведении ультразвука и магнитно-резонансной томографии [8; 64; 83; 89; 107; 231], традиционно аденомиоз диагностируется после гистероскопии, некоторые исследователи показали также возможности и лапароскопии [24; 25; 143; 203]. Являясь, в основном, постгистерэктомическим диагнозом, аденомиоз в последние годы все чаще встречается и в подростковом возрасте [178; 231], что требует разработки новых подходов к диагностике для выбора адекватной тактики ведения пациенток с аденомиозом.

Цель работы: оптимизировать тактику ведения пациенток с аденомиозом на амбулаторном этапе путем прогнозирования и ранней его диагностики на основании выявленных факторов риска.

Задачи исследования.

1. Установить роль соматического и репродуктивного анамнеза как факторов риска развития аденомиоза.

2. Оценить значимость клинических проявлений у пациенток с аденомиозом при прогнозировании заболевания.
3. Выявить связь аденомиоза с другими гинекологическими и пролиферативными заболеваниями репродуктивной системы.
4. Определить оптимальный комплекс приоритетных методов диагностики аденомиоза для сокращения сроков постановки диагноза.
5. Изучить роль предикторов прогнозирования стадии распространения аденомиоза для создания оптимальной математической модели.
6. Созданную математическую модель внедрить в практику и оценить ее клиническую эффективность при лечении различных стадий распространения аденомиоза.

Научная новизна.

Впервые созданы математические модели прогнозирования стадий аденомиоза на основании разработанной комплексной программы для скрининга путем построения бинарных деревьев классификации и нейронных сетей, способствующих определению длительности терапии в зависимости от стадии его распространения.

Впервые определена доля различных пролиферативных процессов репродуктивной системы в патогенезе аденомиоза, объединяющих его с миомой матки, цервикальной интраэпителиальной неоплазией и мастопатией.

Впервые проведен сравнительный анализ доступных в практике врача амбулаторного звена методов диагностики аденомиоза с определением оптимальных ультразвуковых (передне-задний размер тела матки, длина ее, число фолликулов в яичнике, индекс резистентности маточных сосудов) и гистероскопических (кровотокающие и нет эндометриоидные гетеротопии, дефекты и выбухания эндометрия) маркеров.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Определена частота сочетания пролиферативных заболеваний репродуктивной системы и аденомиоза (сочетание с миомой составило

60,71%; с CIN 52,38%; с мастопатией 22,62%), возможными факторами риска лидирующей позиции аденомиоза среди пролиферативных процессов являются воспалительные заболевания органов малого таза (48,81%) и вагиниты (57,14%).

Внедрение математических моделей прогнозирования стадии аденомиоза методом нейронной сети и методом деревьев классификации, позволило уменьшить время постановки диагноза аденомиоз и стадии его распространения на 3,5 года (с $6,8 \pm 1,7$ года до $3,3 \pm 1,4$ года).

Показаны приоритетные маркеры, используемые для установления стадии аденомиоза (клинические, ультразвуковые, данные гистероскопии), что удешевляет стоимость проводимого диагностического обследования.

Разработанные математические модели прогнозирования стадии аденомиоза методом нейронной сети и методом деревьев классификации используются при скрининге пациенток репродуктивного возраста, в том числе с бесплодием, для проведения соответствующей прегравидарной подготовки, направленной на профилактику невынашивания и повышение качества жизни.

Использование математических моделей определения стадии аденомиоза методом нейронной сети и методом деревьев классификации в динамике позволяет определить длительность проводимой терапии.

Методология и методы исследования.

Исследование проводилось в 2013-2017 гг на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России и на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ККБ №2). Работа проводилась в рамках научных исследований кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп», номер

государственной регистрации 01201050303 и «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края», регистрационный номер НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016.

Дизайн исследования состоял из двух этапов. На I этапе в течении 2013-2015 годов были обследованы 98 пациенток, направленных на оперативное лечение в гинекологические отделения ККБ №2 для проведения гистерэктомии с диагнозом аденомиоз. Показанием к оперативному лечению явилась выраженность клинической картины: боли внизу живота в дни менструации и вне ее, обильные менструальные кровотечения, неэффективность проводимой гормональной терапии, снижение качества жизни. Кроме них были обследованы пациентки группы сравнения (21 женщина), поступившие для проведения оперативного лечения в объеме гистерэктомии с диагнозом рецидивирующая гиперплазия эндометрия, не поддающаяся терапии. В предоперационном периоде всем 119 пациенткам проведено обследование, которое заключалось в сборе анамнеза (жизни и репродуктивного), анализе клинико-лабораторных показателей, физикальном осмотре, ультразвуковом исследовании с определением индексов резистентности маточных сосудов, индекса Хатля, магнитно-резонансной томографии (МРТ), гистероскопии, кольпоскопии, определении биохимических показателей крови: СА-125 (патент на изобретение №2630589 «Способ тактики лечения аденомиоза при нежелательной беременности» от 11 сентября 2017 г), гомоцистеина, определении генов ксенобиотиков. Результатом проведенного исследования явилось создание математических моделей прогнозирования - программ для ЭВМ: №2018610310 «Прогнозирование стадии аденомиоза методом деревьев классификации» от 9 января 2018 г и №2018612547 «Прогнозирование стадии аденомиоза методом нейронные сети» от 19 февраля 2018 г. На II этапе были апробированы разработанные математические модели прогнозирования в клиническую практику у 256 пациенток с разными стадиями аденомиоза путем динамического проспективного исследования:

121 пациентка была с 1 стадией (47,27%), 87 пациенток со 2-ой стадией (33,98%) и 48 пациенток с 3 стадией (18,75%). Пациентки всех трех стадий (групп) распространения аденомиоза были поделены на две подгруппы путем рандомизации методом последовательных номеров. Были сформированы шесть подгрупп: 1А – 60 пациенток (в качестве терапии использующие диеногест 2 мг, внутрь - Визанна®) и 1В (в качестве терапии использующие агонисты-ГнРГ – Бусерелин® 3,75 мг, в/м) – 61 пациентка; 2А (в качестве терапии использующие диеногест 2 мг, внутрь - Визанна®) – 44 пациентки и 2В (в качестве терапии использующие агонисты-ГнРГ – Бусерелин® 3,75 мг, в/м) – 43 пациентки; 3А (в качестве терапии использующие диеногест 2 мг, внутрь - Визанна®) - 24 пациентки и 3В (в качестве терапии использующие агонисты-ГнРГ – Бусерелин® 3,75 мг, в/м) - 24 пациентки.

Критерии включения: пациентки, поступившие на оперативное лечение по поводу аденомиоза, рецидивирующей гиперплазии эндометрия, без гормонального лечения в течении последних 6 месяцев до включения в исследование, способные, по мнению исследователя, выполнять условия протокола, подписавшие письменное информированное согласие, возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: наличие миомы матки и наружного генитального эндометриоза, тяжелая соматическая патология, положительный тест на беременность, индивидуальная непереносимость используемых лекарственных средств, возраст до 18 лет

Положения, выносимые на защиту:

Использование математических моделей прогнозирования стадий аденомиоза позволяет определить длительность проводимой терапии, необходимой для купирования клинических проявлений.

Уменьшение времени, необходимого для диагностики аденомиоза на 3,5 года может быть осуществлено путем использования математических моделей прогнозирования: нейронных сетей и деревьев классификации.

Для определения стадии распространения аденомиоза достаточным является использование балльной характеристики клинических проявлений (по визуально аналоговой шкале), оценка ультразвуковых и гистероскопических маркеров.

Личный вклад автора в проведение исследования.

Автором лично выполнен отбор пациенток для исследования, сбор анамнеза, оценка клинической тяжести аденомиоза, проведен анализ результатов гистологического исследования макропрепаратов. Результаты клинико-лабораторных показателей, инструментальных исследований проанализированы в соответствии с критериями, разработанными аспирантом самостоятельно для формирования исследовательской базы данных и статистической обработки материала. Самостоятельно выполнен комплекс генетических исследований.

Степень достоверности полученных результатов.

Все статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. 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 использовали множественный регрессионный анализ. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне $p < 0,05$ [74].

Апробация и внедрение результатов в практику.

Результаты исследования используются в работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая коиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2), 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). Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4) 16.10.2018 г № 3. Основные результаты работы представлены на региональных и всероссийских конференциях: региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии, г. Краснодар, 2015 г.; на 16 Всемирном конгрессе репродуктивной медицины, г. Берлин, 2015 г. (16th World congress on Human Reproduction, March, 2015); 8-ом Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология – новые технологии», Санкт-Петербург, 2017 г.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 8 научных печатных работ, в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК МО и науки РФ - 7. Получен патент на изобретение №2630589 от 11 сентября 2017 г и два свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ №2018610310 от 9 января 2018 г и №2018612547 от 19 февраля 2018 г.

Объем и структура диссертации.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 171 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 36 таблицами и 48 рисунками. Библиография включает 232 научных литературных источника, в том числе 78 на русском и 154 на английском языках.

ГЛАВА 1. АДЕНОМИОЗ, ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Обоснованной теорией развития генитального эндометриоза, в том числе и аденомиоза, в последние годы является эпигенетическая теория. Она объединила в себе гормональную, иммунологическую и генетическую теории развития. Эпигенетика не связана с генами, она касается таких сложных механизмов, как регуляция активности при помощи микроРНК, действие свободных радикалов, процессы метилирования. Развитие эндометриоза рассматривают с позиций эпигенетических функциональных изменений, происходящих в одной клетке на уровне генов, а клетка рассматривается как родоначальница возникшей эндометриоидной гетеротопии. Именно для этой клетки-предшественницы характерным является разбалансировка звеньев эпигенетической регуляции, которые наследуются клетками-последователями, так называемыми «дочерними клетками».

Аденомиоз относится к гетерогенному гинекологическому заболеванию [1; 2; 4; 15; 22; 24; 28; 33; 57; 58; 27; 63; 77; 86; 94; 189; 199; 230;]. Пациенты с аденомиозом могут иметь разнообразные клинические проявления. Наиболее распространенными признаками аденомиоза являются тяжелые менструальные кровотечения и дисменорея [2; 10; 16; 22; 25; 26; 28; 31; 35; 37; 45; 64; 67; 72; 81; 84; 89; 97; 121; 132; 155; 189; 199; 221; 230]. Однако, течение заболевания может быть и асимптоматичным, что затрудняет его диагностику, откладывая на годы время правильной постановки диагноза аденомиоз [14; 21; 48; 52; 62]. На сегодняшний день не существует стандартных диагностических критериев визуализации, поэтому выбор оптимального лечения является сложной задачей [29; 32; 51; 55; 56; 84; 89; 100]. Пациентки с аденомиозом зачастую имеют сопутствующую патологию в виде наружного эндометриоза или миомы матки, что во многом

усложняет диагностику и лечение, кроме этого, могут возникать злокачественные изменения. Аденомиозу может сопутствовать бесплодие, кроме этого, аденомиоз способствует возникновению патологии беременности и послеродового периода [47; 67; 68; 84; 86; 87; 92; 97; 110; 113; 114; 159; 171; 182; 186; 188; 199; 208; 225].

Рядом исследований поддерживается теория о том, что аденомиоз возникает в результате инвазии эндометрия в миометрий, вызывая нарушения соединительной зоны [24; 28; 98; 99; 167; 205; 217]. Такие изменения часто заметны при трансвагинальной ультразвуковой и магнитно-резонансной (МРТ) визуализации [2; 6; 7; 8; 9; 29; 50; 64; 67; 69; 77; 83; 89; 91; 107; 213; 219; 228; 232]. Согласно второй по значимости теории, аденомиоз является результатом эмбриологически неверной закладки стволовых клеток. Традиционно аденомиоз диагностируется после гистероскопии, некоторыми исследователями показана возможность постановки диагноза в результате лапароскопии. Неинвазивная визуализация может быть использована при дифференциальной диагностике [22; 23; 24; 82; 144; 151; 204].

Аденомиоз определяется как вторичное увеличение матки по отношению как к патологическим очагам эндометрия, железам, так и к строме, которые локализованы в миометрии. Эти зоны приводят к гиперплазии и гипертрофии окружающего миометрия и клинически проявляются в виде увеличенной матки. Эктопические очаги эндометрия могут быть диффузными или локальными, формируя узловое образование, аденомиому [87; 95; 97; 110; 142; 146; 171; 186; 199; 223], чаще определяющиеся по задней стенке матки, реже по передней стенке и крайне редко в зоне трубных маточных углов или области внутреннего зева шейки матки [24; 86; 133; 142].

Стадии распространенности аденомиоза определяются тяжестью симптомов, числом аденомиотических узлов и расстоянием «залегания» самого глубокого очага ectopического эндометрия от нижней границы

эндометрия. Была предложена система для описания глубины расположения очагов: глубокие (свыше 80%), промежуточные (40-80%) и поверхностные (менее 40%) [175].

1.1. Распространенность аденомиоза, факторы риска.

Истинная распространенность аденомиоза неизвестна. Исторически сложилось так, что диагноз аденомиоза устанавливался женщинам репродуктивного возраста после гистерэктомии, однако применение дооперационной визуализации позволило выяснить, что аденомиоз встречается и в подростковом возрасте [168; 178; 192; 231]. Сообщалось, что распространенность аденомиоза варьирует от 1% до 70% [136], что является отражением недостатка стандартных диагностических критериев как для техник визуализации, так и для гистологических оценок. Также могут разниться литературные данные в силу таких факторов, как потенциальная систематическая ошибка гистологов из-за известного анамнеза заболевания или различий в пробах исследуемых тканей [12; 29; 67; 89; 183]. Средняя частота постановки диагноза «аденомиоз» при гистерэктомии составляет 20-30% [187]. Представленный кистами аденомиоз может встречаться у 24% в образцах гистерэктомических проб [210] и обычно устанавливается у повторно рожавших женщин старше 30 лет [163]. Однако, аденомиоз в виде кистозных полостей может выявляться и у юных девочек, являясь достаточно редкой формой заболевания, называемой ювенильным кистозным аденомиозом [158; 162]. Случаи ювенильного кистозного аденомиоза, по сообщениям литературы, имеют место у женщин моложе 30 лет, что часто используется как пограничный возраст для дифференцирования ювенильной формы от взрослой формы [162]. Описываемые случаи встречаются у молодых женщин с болями в нижней части живота и тяжелой дисменореей, рефрактерной к медикаментозному лечению [79; 90; 94; 110; 158; 214; 223]. В таких случаях требуется хирургическое вмешательство [158; 162] и полная резекция кистозной аденомиомы может выполняться лапароскопически

[162]. Иногда ювенильная кистозная форма аденомиоза может быть ошибочно принята за некоммуникантный рудиментарный рог [158].

Так как этиология аденомиоза до настоящего времени не известна, то выдвигаются различные теории, объясняющие его возникновение и развитие. Так или иначе данные теории связаны с факторами риска, к которым относят эстрогены, материнство, предшествовавшие операции на матке. Полагают, что повышенное содержание эстрогенов может способствовать развитию заболевания [32; 39; 41; 57; 76; 78; 160; 195; 221; 231; 232].

Аденомиоз наиболее часто диагностируется у женщин в возрасте сорока-пятидесяти лет, что сопряжено с часто выполняемыми гистерэктомиями в этой возрастной группе. Вместе с тем, повышенная частота аденомиоза может быть обусловлена продолжительным использованием гормональных препаратов [142]. В исследовании С. Templeman et al. (2008) [85] проводилось сравнение 961 женщины с хирургически подтвержденным диагнозом аденомиоз с 79 329 женщинами в основной когорте для анализа частоты выявляемости аденомиоза [85]. Авторами установлены статистически значимые данные факторов риска возникновения аденомиоза в пользу повторных родов, раннего возникновения менархе (≤ 10 лет), короткого менструального цикла (≤ 24 дней), повышенного индекса массы тела (ИМТ) и использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) у пациенток с аденомиозом, что позволило предположить связь между аденомиозом и воздействием эстрогенов [44; 85]. Остается не ясным, если контрацептивы являются фактором риска развития аденомиоза, тогда почему женщинам назначаются КОК для лечения дисменореи и тяжелых маточных кровотечений, которые являются распространенными симптомами аденомиоза [85]. F. Parazzini et al. (1997) [187] исследовали 707 пациенток, из которых у 150 был аденомиоз, также ими были выявлены схожие факторы риска, характерные для аденомиоза. Частота аденомиоза была выше среди рожавших женщин (OR 3,1 для двух и более родов) и женщин с

предшествовавшим спонтанным прерыванием беременности (OR 1,7), однако авторами не было установлено взаимосвязи между риском развития аденомиоза и использованием КОК [187]. Также было установлено, что курящие женщины имели сниженный риск развития аденомиоза (OR 0,7) [187]. Считается, что курение сигарет нарушает гормональный метаболизм, приводя к снижению частоты патологии эндометрия [105; 197]. Ряд исследований показали, что существует повышенная частота аденомиоза среди пациентов, получающих терапию Тамоксифеном. Тамоксифен связывается с селективными эстрогеновыми рецепторами и может стимулировать как нормальную, так и эктопическую эндометриальную ткань, приводя к развитию аденомиоза [147; 176; 200].

Факторами риска выступают также и роды в анамнезе [85]. Это может быть обусловлено повышенным уровнем эстрогенов, как описывалось выше, или иметь вторичный характер по отношению к трофобластной инвазии в миометрий при имплантации оплодотворенной яйцеклетки [2; 3; 24; 32; 38; 43; 80; 121; 142; 215; 226].

Подобные изменения могут происходить в следствие травмы во время хирургического вмешательства на матке, тем самым объясняя повышенную распространенность аденомиоза среди пациентов, перенесших хирургическое лечение. F.A. Alvi et al. (2017) [175] установили, что прерывание беременности более распространено у женщин с аденомиозом или при сочетании аденомиоза с миомой матки, чем у женщин с миомой или без указанных аномалий ($p < 0,01$), тем самым подтверждая теорию, что причиной аденомиоза может быть травма [118; 175; 190; 201; 202]. F. Parazzini et al. (1997) [187] также сообщали о повышенном риске аденомиоза среди женщин с анамнезом выскабливания полости матки (OR 2,2). J.C. Riggs et al. (2014) [103] изучали 189 женщин с аденомиозом и 178 без него. Авторами установлено, что частота кесаревых сечений в группе аденомиоза достигала 25% в сравнении с 14% в группе без аденомиоза. Авторы

заклучили, что существует тесная взаимосвязь между аденомиозом и кесаревым сечением (OR 2,08) [103].

Пациентки с аденомиозом могут иметь сопутствующие заболевания в виде миомы матки или наружного эндометриоза. В исследовании F.A. Taran et al. (2010) [220] проводилось сравнение женщин с гистологически подтвержденным диагнозом миомы матки (n=152) и с аденомиозом (n=76). Женщины с аденомиозом были моложе, были склонны к депрессии, страдали бесплодием, дисменореей, диспареунией, тазовыми болями и имели в анамнезе хирургические вмешательства на матке [46; 47; 67; 68; 90; 114; 171; 186; 188; 189; 208; 220; 221].

1.2. Современные патогенетические аспекты аденомиоза

Диагноз аденомиоза выставляется при наличии желез и стромы эндометрия в миометрии. Не взирая на то, что патогенез аденомиоза не установлен, существуют четыре вероятных теории [137; 142]: аденомиоз развивается в следствии прямой инвазии эндометрия в миометрий в следствии изменения структуры миометрия за счет предшествующих операций и выскабливаний, беременности [137], что ведет к нарушению барьера между миометрием и эндометрием приводя к реактивной гиперплазии переходной зоны и ее проникновению в поврежденный миометрий [104] или вследствие нарушенной иммунологической активности эндометриально-миометриального контакта; аденомиоз манифестирует из-за эмбриологически неверной закладки плюрипотентных Мюллеровых остатков, эта теория подтверждается исследованиями о различных пролиферативных и биологических характеристиках эктопического и эндометриального эндометрия; аденомиоз развивается в следствии проникновения переходной зоны в лимфатическую систему или поражая стволовые клетки, которые находятся под влиянием микроокружения [142]. Кроме этого, инвагинация может произойти в результате нарушенной иммунологической активности контакта между эндометрием и миометрием, активированные макрофагами Т- и В-клетки продуцируют антитела и

стимулируют цитокины, которые нарушают переходную зону эндометрия [216]. Пока не известно, что является триггером процесса инвагинации, влияют ли гормоны на инициацию и поддержание аденомиоза [137]. Клиника аденомиоза развивается в репродуктивном возрасте и регрессирует в менопаузе. Рядом исследователей продемонстрировано, что аденомиотическая ткань проявляет повышенную экспрессию рецепторов эстрадиола и этот повышенный ответ на эстрогены может усиливать инвагинацию и рост эндометриоидной ткани в миометрии [99; 137]. Исследованиями показано, что в сравнении с нормальным смежным миометрием, миометрий с очагами аденомиоза имеет повышенный уровень эстроген сульфатазной и ароматазной активности, что поддерживает теорию о гиперэстрогении, необходимой для развития и поддержания аденомиоза [137]. В работе J. Nie et al. (2017) установлено, что мыши под воздействием эстрогенов на фоне лечения тамоксифеном, имели повышенную частоту аденомиоза и аномального миометрия [176].

Другие гормоны, такие как пролактин, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и прогестерон также влияют на процессы клинического течения аденомиоза. Так повышенный уровень пролактина способствует процессу дегенерации клеток миометрия и инвазии эндометриальной стромы в миометрий и прогрессированию аденомиоза [185]. F.A. Taran et al. (2010) провели исследование на 76 женщинах, подвергнутых гистерэктомии при аденомиозе и 152 женщинах с миомой матки без аденомиоза. Установлено, что аденомиоз независимо ассоциировался с анамнезом депрессивных состояний. Депрессия и последующий подъем уровня пролактина на фоне терапии антидепрессантами согласуются с подобными данными в эксперименте на животной модели аденомиоза [220]. Так в эксперименте на животных, повышенные ФСГ и пролактин индуцировали аденомиоз [140; 220]. В эксперименте на мышах установлено, что у мышей с полной функциональной недостаточностью ФСГ рецепторов, развивалась маточная сосудистая патология и аденомиоз, который не отмечался у диких мышей

(контроль) [140]. Дальнейшие исследования с использованием дефицита рецепторов к ФСГ могут пролить свет на понимание генов, вовлеченных в процесс формирования тканей, в которых продуцируются гормональные факторы и факторы роста, рецепторный дисбаланс приводит к таким состояниям, как аденомиоз [140].

Прогестерон играет важную роль в регуляции функции и восприимчивости эндометрия на протяжении менструального цикла. У женщин с прогестероновой резистентностью эндометрий демонстрирует нарушенный децидуализационный ответ, и потому они не способны сохранять успешную беременность [101]. Взаимодействие происходит посредством прогестероновых рецепторов, имеющих две изоформы [прогестероновые рецепторы (ПР)-А и ПР-В]. Относительная концентрация этих двух изоформ определяет направленность эффекта прогестерона: ПР-А способствуют провоспалительному статусу, а ПР-В – противовоспалительному [25]. М.А. Bedaiwy et al. (2013) [135] было установлено, что ПР-А изоформы преобладали в группе аденомиоза. В эутопическом эндометрии уровень ПР-А был значительно выше среди пациентов с аденомиозом ($p=0,001$) [57; 58; 135].

Другой распространенной теорией происхождения аденомиоза является формирование его из Мюллеровых остатков. Такая теория метаплазии поддерживается данными о локализации очагов аденомиоза вне миометрия, например, в ретровагинальном пространстве [142], гистологически подтвержденным случаем аденомиоза у пациентки с синдромом Рокитанского-Кустнера и отсутствием по этой причине функционального эндометрия [148], а также работами, продемонстрировавшими, что эктопический эндометрий при аденомиозе отличается от эутопического и пролиферативными, и биологическими свойствами [101; 135; 142]. Е. Bilgic et al. (2017) исследовали эктопический эндометрий у пациенток с аденомиозом, при этом оказалось, что он не имел таких же секреторных свойств как эутопический, а также что индукция

апоптических клеток и экспрессия *bcl-2* генов отличалась в эктопическом эндометрии [126]. Аденомиотическая ткань не обладала схожими циклическими изменениями, как в эутопическом эндометрии и редко была подвержена влиянию изменений гормонов, что может давать основание полагать, что аденомиотические нарушения имеют отличное с базальным эндометрием происхождение [126]. Было установлено, что фибробластический фактор роста и ангиогенетический фактор роста отличались между эктопическим и эутопическим эндометрием, что может способствовать патогенезу аномальных маточных кровотечений у некоторых пациентов с аденомиозом [212].

Менее популярными теориями являются инвагинация переходной зоны в интрамиометриальную лимфатическую систему [142] и развитие из стволовых клеток костного мозга [119]. Было предположено, что аденомиоз может развиваться из-за инвагинации самой глубокой порции эндометриальной слизистой оболочки в интрамиометриальную лимфатическую систему [99; 101]. Подтверждением этому были гистологические находки участков аденомиоза в интрамиометриальных лимфатических сосудах в гистерэктомических образцах [99; 112].

Другими исследователями было показано, что эндометриальная репопуляция может управляться стволовыми клетками. Полагается, что стволовые клетки выполняют роль циклической регенерации эндометрия в течение каждого менструального цикла и это может вероятно влиять на этиологию эндометриоза и аденомиоза. Сторонники этой теории полагают, что стволовые клетки стимулируют развитие эндометрия в мышечной ткани матки, приводя к развитию аденомиоза [61; 119; 194].

1.3. Клинические проявления аденомиоза

Клинические проявления аденомиоза весьма разнообразны. Аномальные маточные кровотечения и дисменорея – два наиболее часто встречаемых симптома у пациенток с аденомиозом, распространенность которых составляет примерно 65% [123; 137]. Тяжелые менструальные

кровотечения отмечаются примерно у 40-60% пациенток. Это может быть следствием как повышенной эндометриальной поверхности увеличенной матки или повышенной васкуляризации эндометриальной выстилки [125]. Другие предполагаемые причины: это нарушение маточных сокращений во время менструации и повышенная продукция простагландинов и эстрогенов [205]. F.A. Alvi et al. (2017) [175] исследовали 36 пациенток с аденомиозом и установили, что не было значительной разницы между средним числом аденомиотических узлов у женщин с тяжелыми маточными кровотечениями в сравнении с женщинами без тяжелых маточных кровотечений. Тяжелые маточные кровотечения встречаются у 36,8% пациенток с глубокими очагами и у 13,3% с промежуточными ($p < 0,001$). При этом тяжелые менструальные кровотечения не ассоциировались с наличием и количеством поверхностных очагов [175]. Болезненные менструации встречаются примерно у 15-30% пациенток с аденомиозом. Это может быть обусловлено кровотечениями из зон набухания эндометриальной ткани в миометрии или в силу повышенной продукции простагландинов в аденомиотических тканях в сравнении с нормальным миометрием [53; 125]. Проведенные исследования показали, что существует повышенная продукция простагландинов в пределах аденомиотической ткани в сравнении с нормальным миометрием и что существует значительно повышенная продукция простагландинов и эйкозаноидов у пациенток с тяжелой маточной дисменореей в сравнении с пациентками без дисменореи [227]. F.A. Alvi et al. (2017) [175] установили, что дисменорея ассоциировалась с количеством очагов аденомиоза и глубиной инвазии. Среднее количество таких очагов у женщин с дисменореей было 10 штук, а у женщин без дисменореи 4,5 ($p < 0,003$). Дисменорея выявлялась у 77,8% женщин с глубокими очагами, у 12,5% женщин с промежуточными миометриальными очагами ($p < 0,001$) и не ассоциировалась при поверхностных очагах [175]. Данное исследование ограничивалось образцами матки весом менее 280 г. Авторы полагали, что при матке с большим весом, диагноз аденомиоза не часто встречается,

вероятно из-за атрофии очагов миом большого размера, и потому крупные участки не подходили для точной оценки [165; 175]. S. Gordts et al. (2018) также нашли статистически значимую корреляцию между тяжестью менструальных кровотечений и глубиной инвазии аденомиоза [145]. И наоборот, A. Sammour et al. (2002) показали, что распределение аденомиозных очагов коррелировало статистически значимо с тазовыми болями ($p=0,02$) и дисменореей ($p=0,01$), но не с тяжестью менструальных кровотечений или диспареунией [111]. Другие наблюдаемые симптомы включали диспареунию, которая регистрируется у 7-10% пациенток [125] и хронические тазовые боли [179], а также снижение качества жизни.

1.4. Диагностика аденомиоза

Диффузное увеличение матки часто и в научной литературе, и в медицинской документации описывается как шарообразная матка и является достаточно частой находкой при физикальном обследовании пациенток с аденомиозом. Зачастую матка не превышает размеров 12 недель беременности [165]. Матка увеличивается шарообразно из-за пролиферативных процессов эктопической эндометриальной ткани, что вызывает гиперплазию гладкой мышечной ткани и ее гипертрофию [142]. Аденомиоз может также локализоваться в эндометриальной полости как полиповидные массы или же может формировать аденомиому, окруженную узловыми агрегатами гладкой мускулатуры [99; 142; 205]. Некоторых женщин может беспокоить болезненность матки при осмотре. A. Shrestha et al. (2012) [196] провели проспективное случай-контроль исследование, сравнивающее женщин, подвергаемых гистерэктомии с изолированным диагнозом аденомиоза без фибромиомы ($n=78$), женщин с аденомиозом и фибромиомой ($n=27$) и женщин только с фибромиомой ($n=45$). Группу женщин с аденомиозом значительно больше беспокоила болезненность матки и хронические тазовые боли [196]. Бесплодие было установлено в 11-12% случаев [205]. К другим заболеваниям, встречающимся у женщин с

аденомиозом, относятся лейомиомы (50%), наружный эндометриоз (11%), полипы эндометрия (7%) [93].

Диагноз аденомиоза может быть установлен на основании гистологических данных, полученных при гистерэктомии, когда матка увеличена в размере, шарообразной формы и с гладкой поверхностью. На разрезе стенка пористая, структура ее представлена участками гемоража. При микроскопическом исследовании аденомиоз подтверждается в случае локализации эндометриальной ткани в миометрии. Вопрос минимальной дистанции, требуемой для диагностики аденомиоза дискутируется и варьирует от половинного до двух участков от переходной зоны эндометрия [165] или минимальная глубина инвазии от 1 до 4 мм [99; 136; 175]. Вовлечение по меньшей мере от четверти процентов до одной трети толщи миометрия является еще одним критерием, используемым в диагностике аденомиоза [205]. Ни один из перечисленных критериев не признается универсальным и такая вариация диагностических признаков является предпосылкой разнообразия данных распространенности аденомиоза, опубликованных в литературе [108].

Кроме этого, диагноз аденомиоза может выставляться по результатам гистероскопической или лапароскопической биопсии миометрия [138]. С. Fernandez et al. (2007) [138] опубликовали сообщение о пациентке с периперативным диагнозом вторичной гиперменорагии из-за аденомиоза и полипа эндометрия. Пациентке была выполнена гистероскопия, резектоскопия и полипэктомия. Во время операции были идентифицированы три интрамиометриальных лакуны, при вскрытии кровоточащие. Эти лакуны были резецированы и посланы на гистологическое исследование и окончательный диагноз был аденомиоз [138]. Аденомиоз не имеет патогномоничных признаков при гистероскопии. Однако, Molinas и Campo [172] продемонстрировали, что гистероскопия является полезным инструментом, поскольку позволяет визуализировать полость матки с возможностью получить доступ к потенциальным аномалиям и взять

биопсийный материал эндометрия или миометрия под визуальным непосредственным контролем. Напротив, A.M. Gordts (2018) [145] выполняли гистероскопию и биопсию миометрия у 90 пациенток: 50 из них были с нормальной полостью матки, с отсутствием полипов и субмукозных миом, однако идентифицировался выраженный аденомиоз, размерами более 1 мм у 66% (n=33) случаев при сравнении с контролем с глубиной только 0,8 мм [145]. Необходимо заметить, что можно пропустить аденомиоз при локализации процесса глубже, чем выполненные пробы биопсии либо если биопсия взята в ином участке [5; 16; 17; 51; 55; 59; 66; 43; 68; 70; 71; 72; 142].

Ряд исследователей оценивали роль биопсии миометрия, выполненной при лапароскопии для диагностики аденомиоза [28; 32; 36; 174]. J.H. Nam et al. (2015) [174] установили, что чувствительность единственной пробы, взятой во время лапароскопии, составляла от 8 до 18,7%. T. Tellum et al. (2018) [115] также установили, что игла для биопсии миометрия имеет низкую чувствительность. Они выполнили 8 игольчатых биопсий при 27 гистерэктомических образцах с аденомиозом и установили, что чувствительность повышалась по мере повышения числа/кратности выполняемых биопсий и глубины локализации аденомиоза. Расчетная чувствительность 2 случайных биопсий была между 2,3 и 56% [115].

Как упоминалось выше, ткань при аденомиозе зачастую имеет незрелые пролиферативные образцы и окружена зоной гипертрофированного и гиперплазированного миометрия. Аденомиоз может быть представлен диффузно в толще миометрия или локализован в дискретных участках, называемых аденомиомой. Любая область матки может быть вовлечена, но наиболее часто поражается задняя стенка матки [165]. Эти поражения могут быть визуализированы.

Наиболее часто диагноз аденомиоза устанавливается гистологически, однако использование визуализации может помочь в проведении дифференциальной диагностики. Для этих целей используются трансвагинальное ультразвуковое сканирование и магнитно-резонансная

томография (МРТ). На сегодняшний день нет стандарта для диагностических критериев визуализации аденомиоза. Это приводит к противоречивой периоперационной диагностике, неразберихе среди клиницистов и пациентов, равно как и к недостатку общего языка между различными исследователями, делая сравнение опубликованных данных весьма непростой задачей. Несмотря на отсутствие общего консенсуса в визуализации аденомиоза, имеются данные, получаемые при визуализации, которые можно использовать в диагностических целях.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ). Наиболее частыми данными 2D-ТВ УЗИ при аденомиозе являются гетерогенность миометриальной эхо-структуры, плохо определяемые очаги аномальной миометриальной эхо-структуры, миометриальные кисты [142] и шарообразная и/или ассиметричная матка [218]. Хотя в отдельных работах сообщается об увеличенных размерах матки (до 12 см в длину) как ультразвуковом феномене, ассоциированным с аденомиозом [193], большинством работ, посвященных 2D-ТВ УЗИ, не определяются критерии, используемые при увеличении матки. Кроме того, термин «шарообразная матка» появился как описание ультразвукового феномена и является лишь интерпретацией врачей УЗИ. Некоторыми исследователями, как например, С. Exacoustos et al. (2011) [91] установлено, что 2D-ТВ УЗИ объем (см^3), рассчитанный по формуле эллипса (диаметр длины матки $\times$ диаметр поперечного размера $\times$ диаметр передне-заднего размера $\times 0,532$), был выше у женщин без аденомиоза, чем у тех, у кого аденомиоз подтверждался гистологически [51; 91]. Другими авторами указывался недостаток визуализации контура аномального участка, отсутствие эффекта массы, плохо определяемые границы между нормальным и аномальным миометрием и эллиптические нарушения матки [173]. Когда эктопический эндометрий простирается в собственно миометрий, это может давать появление линейной исчерченности, что зачастую не позволяет провести детальную диагностику [173]. Диффузное распространение малых сосудов в пределах миометрия

также представляет собой диагностический критерий аденомиоза [71; 91]. Аденомиома представляет собой локальное ограниченное узловое образование эктопического эндометрия, которое часто идентифицируется по задней стенке матки [142]. V. Vinci et al. (2017) [173] сообщали, что области сниженной эхогенности или гетерогенности миометрия могут быть установлены примерно у 75% пациенток с аденомиозом. Эти участки представлены гладкомышечной гиперплазией или эхогенными очагами гетеротопической эндометриальной ткани, окруженной гладкой мышечной тканью [173]. Миометриальные кисты определяются в 50% случаев. Кисты представлены дилатированными железами или участками кровоизлияний в гетеротопическом эндометрии. Зачастую они имеют диаметр менее 5 мм. Однако при кистозной форме аденомиоза, они могут быть и больше [173]. Использование трехмерного трансвагинального ультразвука (3D-TB УЗИ) позволяет выявить нарушения в переходной зоне в виде утолщения или гиперплазии, которые играют важную роль в патогенезе, клинических проявлениях и диагностике аденомиоза. 3D-TB УЗИ позволяет визуализировать соединительную зону значительно лучше, чем 2D-TB УЗИ [134]. Соединительная зона может быть идентифицирована как гипоехогенная область вокруг эндометрия [91; 134], обычно аденомиоз описывается как расширенная переходная зона, или плохо-визуализируемая переходная зона искажения, или инфильтрация гипоехогенности миометрия [91; 134].

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Наиболее часто описываемые признаки при помощи МРТ: это большая, ассиметричная матка без лейомиом [218], аномальная интенсивность сигнала миометрия, утолщение соединительной зоны и миометриальные очаги высокой интенсивности на сканах МРТ [123; 173]. Утолщение переходной зоны может быть фокальным или диффузным, представленным гладкомышечной гиперплазией в сочетании с гетеротопной эндометриальной тканью. Н. Krentel et al. (2017) [141] выполняли проспективное исследование на 119

пациентках, у 28 из которых был аденомиоз, подтвержденный гистологически. Они нашли, что у пациенток с аденомиозом среднее утолщение переходной зоны составляло 15 мм, что статистически значимо отличалось от контрольной группы без аденомиоза – 7 мм ($p < 0,0001$). Авторы пришли к выводу, что аденомиоз может диагностироваться с высокой точностью при утолщении переходной зоны свыше 12 мм [141], а утолщение 8 мм и менее исключает аденомиоз. Утолщение переходной зоны может быть подвержено влиянию гормонов и потому МРТ данные степени утолщения, особенно у постменопаузальных женщин, должны рассчитываться в сравнении с толщиной стенки миометрия (40% и выше) [222]. Другие данные, которые могут быть получены при МРТ, включают линейную исчерченность усиленного сигнала, исходящего от эндометрия к миометрию на T2-взвешенных изображениях. Это представляет инвазию базального эндометрия в миометрий. Псевдорасширение эндометрия происходит тогда, когда эта исчерченность становится менее заметной. К другим МРТ-признакам аденомиоза относятся утрата контура или масс-эффекта, плохая визуализация границы между нормальным и патологическим эндометрием и эллипсоидная форма сигнала низкой интенсивности миометриальной аномалии [173].

Диагностическая точность визуализационных методов.

Многочисленные исследования были посвящены определению диагностической точности ТВ-УЗИ и МРТ. С. Reinhold et al. еще более двадцати лет назад проводили проспективное исследование, выполняя ТВ-УЗИ на 100 женщинах, подвергнутых гистерэктомии при различных заболеваниях и сопоставляя данные, полученные при визуализации с гистологической картиной [117]. С помощью ТВ-УЗИ корректно идентифицировано 25 из 29 подтвержденных гистологически случаев аденомиоза и исключено у 61 из 71 пациентов. Авторы пришли к выводу, что ТВ-УЗИ может успешно использоваться для точной диагностики аденомиоза [117]. В проспективном исследовании J.J. Brosens et al. [130] выполняли ТВ-

УЗИ у 56 женщин с тяжелыми менструальными кровотечениями и дисменореей и сравнивали сонографический диагноз аденомиоза с гистологическими данными после гистерэктомии (n=34, у 15 из которых был установлен диагноз аденомиоза) или с картиной МРТ (n=22; 13 из них с установленным диагнозом аденомиоза). ТВ-УЗИ продемонстрировало чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную предиктивную значимость в 86%, 50% и 77% соответственно. J.J. Brosens et al. (1995) заключили, что ТВ-УЗИ характеризуется хорошей чувствительностью, однако плохой специфичностью [130]. Исследования продолжены в настоящее время С. Exacoustos et al. (2018), которые сравнивали 2D-ТВ-УЗИ и 3D-ТВ-УЗИ у 72 женщин до гистерэктомии и провели корреляцию сонографических данных аденомиоза с гистологической картиной [133]. Гистологическая распространенность аденомиоза составила 44,4% с точностью 2D-ТВ-УЗИ 83%, чувствительностью 75%, специфичностью 90%, позитивным предиктивным значением 86% и негативным у 82%. Установлено, что наиболее специфическими находками для 2D-ТВ УЗИ было наличие миометриальных кист со специфичностью 98% и точностью 78% [133]. Точность 3D-ТВ УЗИ была выше, чем при 2D-ТВ УЗИ и составляла 89%, а чувствительность при этом составила 91%, специфичность 88%, позитивное предиктивное значение 85%, а негативное – 92% [133]. Сравнивая данные УЗИ с МРТ Н. Krentel et al. (2017) пришли к заключению, что не было статистически значимой разницы между чувствительностью ($p=0,65$) и специфичностью ($p=0,75$) ТВ-УЗИ и МРТ при выполнении проспективного исследования на 119 пациентках, которым проводилось ТВ-УЗИ и МРТ перед гистерэктомией. У 28 пациенток из 119 был подтвержден аденомиоз [141]. М. Bazot et al. (2001) также нашли, что ТВ-УЗИ был наиболее точным у женщин, которые не имели другой маточной патологии. Авторами проспективно изучено 120 пациенток, у 40 (33,0%) из которых был аденомиоз, при этом было проведено сравнение трансабдоминального, трансвагинального УЗИ и МРТ для диагностики

аденомиоза. Была установлена корреляция визуализационных данных с гистологическими данными. Установлено, что чувствительность, специфичность, позитивные и негативные предиктивные значения ТВ УЗИ и МРТ были 65% и 77,5%; 97,5% и 92,5%; 92,8% и 83,8%; 88,8% и 89,2% соответственно. Авторы заключили, что у женщин без лейомиом ТВ-УЗИ было эффективнее, чем МРТ в диагностике аденомиоза, тогда как у женщин с лейомиомой чувствительность была ниже при ТВ-УЗИ и потому МРТ может быть рекомендовано для таких пациенток [218]. М. Bazot, E. Daraï (2018) оценивали комбинацию ТВ-УЗИ и МРТ для диагностики аденомиоза [96]. Чувствительность была 53% и 88%; специфичность 66% и 66% для ТВ-УЗИ и МРТ соответственно. Авторы заключили, что МРТ была лучше ($p=0,2$), чем ТВ-УЗИ для диагностики аденомиоза [96]. М. Ducholm et al. (2001) [170] также установили, что МРТ превосходил данные, полученные при трансвагинальном ультразвуке в исследовании у 106 женщин, которым выполнялись ТВ-УЗИ и МРТ перед гистерэктомией, 22 пациентки из которых имели аденомиоз. Было показано, что МРТ более точна при диагностике аденомиоза. К. Togashi et al. [131] проводили корреляцию между показателями, полученными при МРТ и хирургическими/гистологическими данными у 93 пациенток с увеличенной маткой. Причиной увеличения матки была лейомиома ($n=71$), аденомиоз ($n=16$), сочетание лейомиомы и аденомиоза ($n=6$). Причина увеличения матки была корректно диагностирована МРТ в 92 случаев из 93 [131]. R. Champaneria et al. (2010) проводили систематизированный обзор с целью сравнения диагностической точности МРТ и ультразвуковой диагностики [219]. Авторами в анализ были включены 23 статьи, в которых была проведена оценка у 2312 женщин, ими установлено, что трансвагинальное ультразвуковое исследование имеет не высокую чувствительность 72% (95% CI 65-79%), специфичность 81% (95% CI 77-85%), позитивное отношение правдоподобия 6,5 (95% CI 4,5-9,3), негативное отношение правдоподобия 0,2 (95% CI 0,1-0,4). Авторы заключили, что и трансвагинальное УЗИ, и МРТ имеют высокий уровень

точности в диагностике аденомиоза, но верный диагноз устанавливается чаще при выполнении МРТ [219].

1.5. Влияние методов диагностики аденомиоза на выбор лечения

Исторически стандартом лечения аденомиоза является гистерэктомия. Однако, это не всегда может быть подходящим методом для женщин, в особенности для тех, которые хотели бы сохранить фертильность, либо для тех, кто не совсем подходящий кандидат для хирургии в силу сопутствующей патологии [142]. Это особенно актуально в связи с рисками развития после гистерэктомии гиперлипидемии, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца. Лечение аденомиоза включает как медикаментозные, так и хирургические стратегии. Однако, выбрать оптимальное лечение, порою бывает достаточно трудно. Потому что, как было сказано выше, нет единой точки зрения на диагностические критерии визуализации. Симптомы могут быть гетерогенными, аденомиоз может ассоциироваться с другими гинекологическими заболеваниями, к сожалению, существуют немногочисленные рандомизированные исследования высокого качества [94]. Большинство опубликованных данных сводятся к описанию клинических случаев, ретроспективным работам, или же к исследованиям с малым числом участников. В отсутствие единой точки зрения на диагностические критерии 2D/3D УЗИ и МРТ, представляется достаточно трудной задачей мониторировать эффект медикаментозного лечения или проводить сравнение между исследованиями, когда применяются разнящиеся диагностические подходы и стандарты. Точность ультразвуковой диагностики тоже зависит от исследуемой популяции, есть ли дополнительная патология, такая как наружный эндометриоз или миома, от навыков исследователя и его опыта, класса УЗИ аппарата, а также обработки 3D реконструкции [94].

Определение эффективности терапии, исходя из имеющихся симптомов у пациенток, может так же осложняться в силу сопутствующих доброкачественных заболеваний, таких как миома, наружный эндометриоз,

полипы [94]. Некоторые медикаментозные воздействия демонстрируют краткосрочное регрессирование симптоматики [142]. Существует ограниченное число медикаментозных опций, позволяющих облегчить симптомы заболевания.

Мы решили рассмотреть имеющиеся методы терапии аденомиоза в связи с используемыми методами его диагностики.

Особых диагностических критериев, кроме изменения выраженности клинических симптомов, которые можно определять при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) на фоне использования нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), использования комбинированных контрацептивов и прогестинов нет. Левоноргестрел внутриматочное устройство (Мирена®) является эффективным методом лечения аденомиоза. Оно (устройство) действует за счет высвобождения 20 мкг левоноргестрела в день в течение 5 лет. Симптоматическое облегчение обусловлено двумя механизмами. Первый связан с децидуализацией эндометрия, приводя к снижению менструального кровотечения. Второй, полагается, действует на аденомиотические очаги, снижая активность эстрогеновых рецепторов. Это приводит к уменьшению размеров, позволяя матке сокращаться более эффективно, уменьшая менструальную кровопотерю, а также приводит к снижению продукции простагландинов, облегчая симптомы дисменореи [3; 8; 124; 136]. Опубликовано много исследований, сообщающих об улучшении симптомов менструальных кровотечений и дисменореи после введения Левоноргестрел-внутриматочного устройства [123; 124; 166; 206].

О.М. Shaaban et al. (2015) [166] исследовали 25 женщин с аденомиозом на фоне периодических тяжелых менструальных кровотечений и контроль проводили с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (ТВ-УЗИ). Каждой пациентке имплантировалось внутриматочное устройство (ВМУ) левоноргестрел 20 мкг/сут и проводилась ежемесячная оценка кровопотери и ТВ-УЗИ на 3, 6 и 12 месяцы после имплантации. Одна пациентка потребовала удаления ВМУ спустя 4 месяца по причине

персистирующих иррегулярных маточных кровотечений и у одной пациентки произошло спонтанное удаление ВМУ спустя 2 месяца. У оставшихся 23 женщин авторами отмечалось сокращение объема матки, снижение объема кровопотери и значительное повышение гемоглобина, гематокрита и сывороточного ферритина год спустя после имплантации ВМУ [166], аналогичные исследования были проведены целым рядом исследователей: J. Sheng et al. (2009), S. Cho et al. (2008), O. Ozdegirmenci (2011) [106; 109; 206]. Так, например, J. Sheng et al. (2009) [206] исследовали эффективность левоноргестрел-ВМУ у 94 женщин с умеренной и тяжелой дисменореей, ассоциированной с аденомиозом, диагностированным при помощи ТВ УЗИ. A.M. de Bruijn et al. (2017) [224] изучали 30 пациенток с аденомиозом, который был диагностирован при помощи МРТ перед эмболизацией маточных артерий. Последующее исследование МРТ продемонстрировало наличие таких изменений, как зоны деваскуляризации аденомиоза. Сообщалось об улучшении симптомов у трех пациенток с аденомиозом и шести пациенток с аденомиозом в сочетании с миомой матки, но аденомиоз был доминирующим состоянием [224]. M.D. Kim et al. (2007) [169] выполняли ретроспективное исследование на женщинах, подвергнутых эмболизации маточных артерий при аденомиозе, исключая при этом пациенток с миомой. Из 66 пациенток наблюдались 54 в течение трех лет и дольше. Тридцать одна из этих женщин (57,4%) имели долгосрочное улучшение [169]. Авторы пришли к выводу, что эмболизация маточных артерий может быть методом выбора, однако женщины должны быть информированы о вероятной неудаче/неэффективности лечения (7,4%), рецидиве (35%) и потенциальной необходимости в гистерэктомии (26%) [7; 12; 13; 24; 169]. Все это стало возможно на фоне использования визуализационных методов диагностики.

Таким образом, аденомиоз это наличие эндометриальной ткани аномально локализованной в пределах миометрия. Истинная

распространенность этого заболевания не известна, но развитие методов визуализации позволяет идентифицировать его более часто.

Таким образом, два наиболее распространенных симптома аденомиоза – тяжелые менструальные кровотечения и дисменорея. К другим симптомам относятся диспареуния и хронические тазовые боли. При осмотре пациенток определяются увеличенная матка, болезненная при пальпации. Традиционно диагноз устанавливается гистологически после гистерэктомии. Однако, исследованиями показано, что диагноз может быть поставлен при биопсии, взятой при гистероскопии и лапароскопии. Наиболее информативными и применяемыми методами диагностики являются ТВ-УЗИ и МРТ. Многими исследованиями показано, что ТВ-УЗИ и МРТ обладают достойными чувствительностью и специфичностью в отношении аденомиоза, однако существует некая нехватка общего диагностического языка в литературе, общих критериев, единой терминологии. Наиболее часто сообщаемые данные при ТВ-УЗИ это гетерогенные миометриальные эхо-сигналы, плохо визуализируемые очаги аномальной миометриальной эхотекстуры, миометриальные кисты и шарообразная, ассиметричная матка. Недавними исследованиями показано, что 3-D ТВ-УЗИ превосходит 2-D ТВ-УЗИ, позволяя поставить диагноз на более ранних стадиях заболевания. Наиболее распространенными МРТ данными являются большая, ассиметричная матка без лейомиом, аномальная миометриальная интенсивность сигналов, утолщение переходной зоны, миометриальные очаги высокой сигнальной интенсивности на T1-взвешенных изображениях.

Нехватка рандомизированных клинических исследований не дает возможности отдать предпочтение тому или иному методу. Факторы, которые должны приниматься во внимание при принятии решения, включают возраст, тяжесть проявлений клинических симптомов, желание сохранить фертильность, а также наличие сопутствующей патологии, такой как наружный эндометриоз и миома матки.

1.6. Молекулярно-генетические методы исследования.

Известно, что гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1) кодируют ферменты системы детоксикации ксенобиотиков. Именно эта система участвует в обезвреживании – второй фазе детоксикации, которая защищает от воздействия окислительного стресса, участвует в метаболизме стероидных гормонов [150; 207; 209; 229]. Глутатион обладает большим количеством липофильных соединений, предотвращая нарушения в самой клетке, за что его называют внутриклеточным альбумином. Глутатион связывает ксенобиотики (сильные электролиты), что является дополнительной защитой для клетки [139; 152; 161; 191]. Проведенные исследования до сегодняшнего дня не выявили причины развития аденомиоза, которому приписывают мультифакториальный анамнез. Генный анамнез включает в том числе гены метаболизма (детоксикации), ответственные за эндокринные, иммунные изменения и др. Таким образом, патологические варианты генов детоксикации (GSTT1, GSTM1) могут приводить к повышению частоты заболеваемости аденомиозом [19].

Таким образом, отсутствие единой тактики при проведении диагностики аденомиоза, затрудняет выбор лечения и неоправданно затягивает период его начала, что требует разработки таких диагностических и прогностических комплексов, которые могли бы способствовать не только диагностике аденомиоза, но и определению стадии патологического процесса для выбора лечебной программы. Важным в выборе оптимального комплекса обследования является доступность методов, простота их выполнения, возможность проведения на амбулаторном этапе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленное клиническое исследование проводилось в 2013-2018 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 «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ККБ №2). Работа проводилась в рамках научных исследований кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп», номер государственной регистрации 01201050303 и «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края», регистрационный номер НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016.

2.1. Дизайн исследования.

Определенная исследованием цель и вытекающие из нее задачи обусловили дизайн, который состоял из двух этапов (рис. 1). Клиническим материалом для проведения исследования явились результаты лечения в двух проспективных группах: 119 пациенток с аденомиозом и рецидивирующей гиперплазией эндометрия с проведением диагностического комплекса предоперационного обследования и лечение 256 пациенток с аденомиозом гестагенами и агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов.

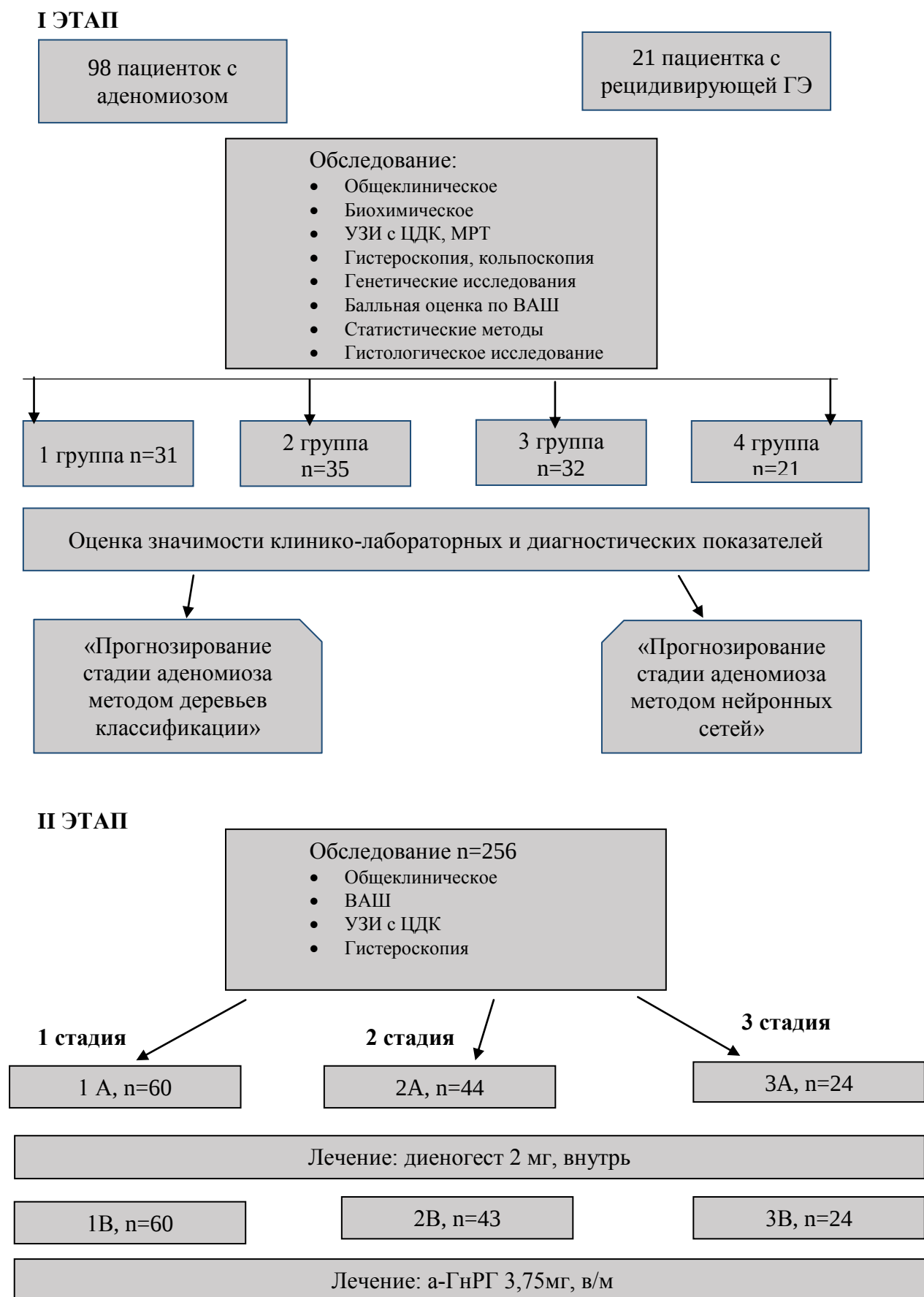


Рис. 1. Дизайн исследования

На I этапе в течении 2013-2015 годов были обследованы 98 пациенток, направленных на оперативное лечение в гинекологические отделения ККБ №2 для проведения гистерэктомии с диагнозом аденомиоз. Показанием к оперативному лечению явилась выраженность клинической картины: боли внизу живота в дни менструации и вне ее, обильные менструальные кровотечения, неэффективность проводимой гормональной терапии, снижение качества жизни. Кроме них были обследованы также 21 пациентка - группа сравнения, поступившие для проведения оперативного лечения в объеме гистерэктомии с диагнозом рецидивирующая гиперплазия эндометрия, не поддающаяся терапии. В предоперационном периоде всем 119 пациенткам проведено обследование, которое заключалось в сборе анамнеза (жизни и репродуктивного), анализе клинико-лабораторных показателей, физикальном осмотре, ультразвуковом исследовании с определением размеров тела матки, придатков, индексов резистентности маточных сосудов, индекса Хатля, магнитно-резонансной томографии, гистероскопии, кольпоскопии, проводимых во вторую фазу менструального цикла, определении биохимических показателей крови (патент на изобретение №2630589 «Способ тактики лечения аденомиоза при нежелательной беременности» от 11 сентября 2017 г), определении генов ксенобиотиков, определение гомоцистеина. Результатом проведенного исследования явилось создание математических моделей прогнозирования - программ для ЭВМ: №2018610310 «Прогнозирование стадии аденомиоза методом деревьев классификации» от 9 января 2018 г и №2018612547 «Прогнозирование стадии аденомиоза методом нейронные сети» от 19 февраля 2018 г. После проведения планового оперативного лечения, все пациентки с аденомиозом, согласно гистологического заключения патоморфолога, были разделены на 3 группы в зависимости от стадии распространения процесса: 1 группу составили пациентки с 1 стадией распространения аденомиоза (31 пациентка – 31,63%), 2-ю группу - со 2 стадией распространения аденомиоза (35 пациенток – 35,72%) и 3 группу - с

3 стадией распространения аденомиоза (32 пациентки - 32,65%), 4 стадии распространения среди обследованных не было. Группу сравнения (4 группа) составили пациентки, прооперированные по поводу рецидивирующей гиперплазии эндометрия, с подтвержденным гистологическим диагнозом (21 пациентка).

На II этапе было апробировано внедрение разработанных математических моделей прогнозирования в клиническую практику у 256 пациенток с разными стадиями аденомиоза: 121 пациентка была с 1 стадией (47,27%), 87 пациенток со 2-ой стадией (33,98%) и 48 пациенток с 3 стадией (18,75%). Пациентки всех трех стадий (групп) распространения аденомиоза были поделены на две подгруппы путем рандомизации методом последовательных номеров. Были сформированы шесть подгрупп: 1А – 60 пациенток (в качестве терапии использующие диеногест 2 мг, внутрь - Визанна®) и 1В (в качестве терапии использующие агонисты-ГнРГ – Бусерелин® 3,75 мг, в/м) – 61 пациентка; 2А (в качестве терапии использующие диеногест 2 мг, внутрь - Визанна®) – 44 пациентки и 2В (в качестве терапии использующие агонисты-ГнРГ – Бусерелин® 3,75 мг, в/м) – 43 пациентки; 3А (в качестве терапии использующие диеногест 2 мг, внутрь - Визанна®) - 24 пациентки и 3В (в качестве терапии использующие агонисты-ГнРГ – Бусерелин® 3,75 мг, в/м) - 24 пациентки.

Диеногест 2 мг (Визанна®) назначался ежедневно без перерыва на фоне использования барьерной контрацепции (презерватив). Как известно, использование а-ГнРГ способствует снижению минеральной плотности костной ткани. В связи с этим их рекомендуют назначать совместно с возвратной терапией (add-back) - гормоно заместительной терапией (ГЗТ). Нами в качестве ГЗТ использовалось сочетание 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон 2®). Длительность лечения определялась стадией распространения аденомиоза.

Критерии включения: пациентки, поступившие на оперативное лечение по поводу аденомиоза, рецидивирующей гиперплазии эндометрия,

без гормонального лечения в течении последних 6 месяцев до включения в исследование, способные, по мнению исследователя, выполнять условия протокола, подписавшие письменное информированное согласие, возраст старше 18 лет.

Критерии исключения: наличие миомы матки и наружного генитального эндометриоза, тяжелая соматическая патология, положительный тест на беременность, индивидуальная непереносимость используемых лекарственных средств, возраст до 18 лет

Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом №572н, все исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». С пациентками заключался договор об оказании медицинских услуг, а также от них получали письменное информированное согласие на проведение той или иной процедуры, операции, обследования.

2.2. Клинические методы исследования

У всех пациенток проводили изучение анамнеза, которое включало в себя: сбор общего, соматического, гинекологического, репродуктивного анамнеза, изучение антропометрических данных. Обследование по специально разработанной тематической карте включало следующие аспекты:

- социально-бытовые факторы;
- личный и семейный анамнез;
- акушерско-гинекологический анамнез;
- длительность постановки диагноза аденомиоз и длительность беспокоящих пациентку симптомов, характерных для клинической картины аденомиоза;
- соматический анамнез.

Антропометрическое обследование заключалось в измерении роста (см) и веса (кг), с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ): количество кг на квадратный метр тела ($\text{кг}/\text{м}^2$).

2.3. Лабораторные методы исследования.

В работе использовалось стандартное лабораторное обследование, необходимое перед проведением оперативного лечения согласно приказа 572н. Забор крови проводили из локтевой вены в объеме 2-5 мл натощак. Среди групп исследования особое внимание было уделено определению количества лейкоцитов, эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита; а также биохимическим показателям: уровню гомоцистеина, уровню СА-125 (определяли на 2-3 и 7-9 дни МЦ). После определения которых рассчитывали коэффициент активности эндометриоза (КАЭ) путем деления уровня показателя СА-125, определенного на 2-3 дни на уровень СА-125, который определяли на 7-9 дни менструального цикла. Исследования проводились на анализаторе автоматическом гематологическом “МЕК” 6400К (Япония) и на анализаторе автоматическом биохимическом «VitaLit 1000» (Италия).

2.4. Лучевые методы исследования.

Проводили трансабдоминальное исследование по общепринятой методике с наполненным мочевым пузырем и трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и придатков при помощи аппаратов: Pro Focus 2202 (Дания); системы ультразвуковой диагностической HD15 (США) и SonoScape SSI – 1000 (КНР). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на 22-24 дни менструального цикла (МЦ) в лютеиновую фазу. При этом оценивали:

- морфологию яичников: диаметр и количество антральных фолликулов, толщину капсулы, эхогенность стромы, объем яичников;
- размеры матки (продольный, поперечный и передне-задний размеры), толщину и структуру эндометрия;
- определяли индексы резистентности (ИР) в правой маточной артерии (ПМА), в левой маточной артерии (ЛМА), в аркуатных артериях (АА), в радиальных артериях (РА) и базальных артериях (БА). Кроме этого, определяли индекс Хатля, который согласно рекомендациям А.Н. Стрижакова и соавт. (2014) [28] является наиболее достоверным

доплерометрическим критерием диагностики аденомиоза. В работе использовали параметры, предложенные Л.В. Адамян и соавт (2006) [2]. Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) с оценкой кривых кровотока в маточных, аркуатных, радиальных и базальных артериях проводили по следующей методике: визуализацию маточных артерий проводили до вступления их в миометрий на уровне перешейка, аркуатных артерий в наружной трети миометрия, радиальных артерий – в средней трети миометрия и базальных артерий в базальном слое эндометрия. Все исследования проводили в одно и тоже время суток с 10.00 до 12.00. Общая мощность доплеровского излучения не превышала 100 мВт/см^2 , для устранения погрешностей в виде низкочастотных сигналов применялся фильтр 100 Гц.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) для определения признаков аденомиоза проводилась на 5-7 день менструального цикла на томографе со сверхпроводящим магнитом с полем 1 тесла (Т) и резонансной частотой для протонов 42 МГц («Magnetom Harmony», фирма «Siemens Medical Systems», ФРГ).

2.5. Гистероскопия и кольпоскопия у обследованных.

Гистероскопию проводили при помощи диагностического видеогистерокольпоскопического комплекса Olympus (Япония) по стандартной методике во вторую фазу менструального цикла.

Кольпоскопию проводили на аппарате Leisegang 3ML с предварительным взятием мазков на онкоцитологию и их анализом.

2.6. Определение полиморфных систем генов.

Определение и анализ полиморфных систем генов GSTM1, GSTT1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в амплификаторе «Терцик» фирмы ООО «ДНК-технология» с использованием локус-специфических олигонуклеотидных праймеров и анализом продуктов реакции в 3% полиакриламидном геле с последующей окраской этидиумбромидом и визуализацией в проходящем УФ-свете.

2.7. Визуально аналоговая шкала.

Визуально аналоговая шкала (ВАШ) предназначена для измерения боли. Она представлена непрерывной шкалой в виде горизонтальной линии длиной 10 см и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли», чему соответствует «0 баллов» и «сильнейшая боль, которую можно только представить», чему соответствует «10 баллов». Пациент определяет ту точку, которая наиболее соответствует интенсивности испытываемой им боли. При этом 1 см=1 баллу.

2.8. Морфологические методы исследования

Проведено гистологическое исследование удаленных макропрепаратов на I этапе исследования у больных, подвергшихся радикальным хирургическим операциям. Операционный материал фиксировали 10% раствором формалина, делали проводку материала с последующей заливкой его в парафиновые блоки и проводили гистологические срезы на микротоме. Окраска срезов проводилась гематоксином и эозином. После чего проводили микроскопию полученных препаратов. Согласно морфологической классификации [77], выделяют:

- стадия I - патологический процесс ограничен подслизистой обочкой тела матки;
- стадия II - патологический процесс переходит на мышечные слои;
- стадия III – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;
- стадия IV – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Пациентки с IV стадией аденомиоза в исследование не включались.

2.9. Статистические исследования.

Все статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. Использовались критерии Краскера-Уоллиса, критерии серий Вальда-Вольфовица, критерии Колмогорова-Смирнова, U критерий Манна-Уитни. Также непараметрические критерии знаков и Вилкоксона.

Рассчитывались числовые характеристики вариационного ряда: число женщин (N), среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), достоверность выборок (p) по t критерию Стьюдента, тенденцию к статистически значимым различиям принимали при значении $p \leq 0,05$. Рассчитывали ранговые корреляции Спирмена. Применяли регрессионный анализ для выяснения прогнозных значений функции отклика. Использован метод Пошаговая с исключением модуля множественная регрессия пакета STATISTICA. Кроме этого, для прогнозирования показателей после лечения по показателям до лечения использовали критерий Хи-квадрат [74]. Проведенные статистические исследования позволили на основе методов дерева классификации и нейронные сети разработать программные продукты прогнозирования стадий аденомиоза, что показывает возможность создания этих продуктов на основе большой выборки.

2.10. Объем проведенных диссертационных исследований.

Проведенные исследования состояли из непосредственно лабораторного обследования, включающего определение полиморфных систем генов, гомоцистеина, СА-125 в динамике в первую фазу менструального цикла, общего анализа крови, взятия и анализа мазков на онкоцитологию. Проведены визуализационные методы диагностики (УЗИ с ЦДК, МРТ, кольпоскопия, гистероскопия), оценка степени выраженности боли по визуально аналоговой шкале.

Отражено проведение оперативного лечения и постоперационное гистологическое исследование макропрепаратов. Все обследования, проведенные на I этапе, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Объем исследования на I этапе

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=35	3 группа n=32	4 группа n=21	Всего
гистероскопия	31	35	32	21	119
УЗИ с ЦДК	31	35	32	21	119
МРТ	31	35	32	21	119
Кольпоскопия с мазками на онкоцитологию	31	35	32	21	119
оценка по ВАШ	31	35	32	21	119
мазки на онкоцитологию	31	35	32	21	119
ОАК	31	35	32	21	119
определение СА-125	62	70	64	42	238
определение гомоцистеина	31	35	32	21	119
определение полиморфных систем генов	93	105	96	63	357
оперативное лечение	31	35	32	21	119
гистологическое исследование макропрепарата	31	35	32	21	119
Всего	465	525	480	315	1785

Исследования, соответствующие II этапу дизайна, представлены в табл. 2. На II этапе на фоне терапии гестагенами и а-ГнРГ проводилось в динамике УЗИ с ЦДК, гистероскопия и определение тяжести боли по визуальной аналоговой шкале.

Таблица 2. Объем исследования на II этапе

Показатель	1А группа n=60	1В группа n=61	2А группа n=44	2В группа n=43	3А группа n=24	3В группа n=24	Всего
гистероскопия	120	120	132	129	72	72	645
УЗИ с ЦДК	120	120	132	129	72	72	645
оценка по ВАШ	180	180	132	129	72	72	765
Всего	420	420	396	387	216	216	2055

Таким образом, на I и II этапах дизайна всего было проведено УЗИ с ЦДК 764 раза; гистероскопий также проделано 764; проведена оценка по ВАШ 884 раза, что отражено в табл. 1 и табл. 2.

ГЛАВА 3. ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ

Перед проведением операции в объеме гистерэктомии у пациенток с аденомиозом проводилось обследование, которое включало кроме оценки веса пациентки при рождении, оценки массо-ростовых показателей в настоящее время, расчета индекса массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг) разделенный на рост (м), возведенный в квадрат, выяснение клинических жалоб. Клинические проявления дисменореи, диспареунии, тазовой боли вне менструации оценивали по визуально аналоговой шкале (ВАШ) в баллах. Всем пациенткам было проведено лабораторное обследование и визуализационные методы диагностики (УЗИ, МРТ, гистероскопия, кольпоскопия). Кроме этого, определяли СА-125, уровень гомоцистеина, определяли гены ксенобиотиков, был собран подробный репродуктивный анамнез.

3.1. Характеристика групп обследования

Каждая из представленных клинических групп имела свою характеристику, которая заключалась в изучении и сравнении массо-ростовых показателей, веса при рождении, состояния при рождении - была ли перенесена гипоксия в родах исследуемой или нет. Данные по группам, включающим возраст, вес при рождении, ИМТ представлены в Таблице 3. Как видно, все клинические группы имеют статистически сходные показатели: возраста, ИМТ и веса при рождении, что подчеркивает репрезентативность групп исследования.

Таблица 3. Росто-весовые показатели и возраст в клинических группах

Показатель	M±m, Me, [25-75%] 1 группа n=31	M±m, Me, [25-75%] 2 группа n=35	M±m, Me, [25-75%] 3 группа n=32	M±m, Me, [25-75%] 4 группа n=21
Возраст, лет	45,75±3,62 46,5 [43,5-47,5]	46,74±2,52 47,0 [45-49]	44,88±3,77 45,0 [43-47]	45,4±0,7 46,5 [44-48]
Вес при рождении, г	3377,0±448,6 3400,0 [3125-3700]	3232,8±518,3 3300,0 [2900-3500]	3308,0±385,0 3300,0 [3100-3500]	3371,4±325,7 3300,0 [3150-3650]
ИМТ, кг/м ²	23,76±2,3 23,6 [22,1-24,7]	22,6±2,41 23,2 [20,7-24,0]	23,04±2,64 22,9 [20,7-25,9]	23,71±2,2 24,0 [22,2-25,2]

Проведенный анализ показателей выявил, что между всеми группами нет статистически достоверной разницы: $p > 0,05$. Минимальный вес при рождении в 1 группе составил 2400 г, во 2-ой группе – 2100 г, в 3-ей 2450 г, а в группе контроля 2800 г. Только в группе сравнения минимальные показатели оказались выше 2500 г, что может косвенно служить признаком отсутствия пролиферативных процессов репродуктивной системы в зрелом возрасте [160; 195], которые характерны для пациенток с аденомиозом.

Анализ состояния обследованных женщин при их рождении показал, что гипоксия в родах всего из числа обследованных всех 4 групп была у 25 (21,01%) пациенток. По группам их число составило: пять в 1 группе (16,13%), одиннадцать во 2-ой группе (31,43%), семь пациенток в 3 группе (21,88%) и две в 4 группе сравнения (9,52%). Между этими качественными переменными отсутствует статистически значимая взаимосвязь, что изображено на рис. 2.

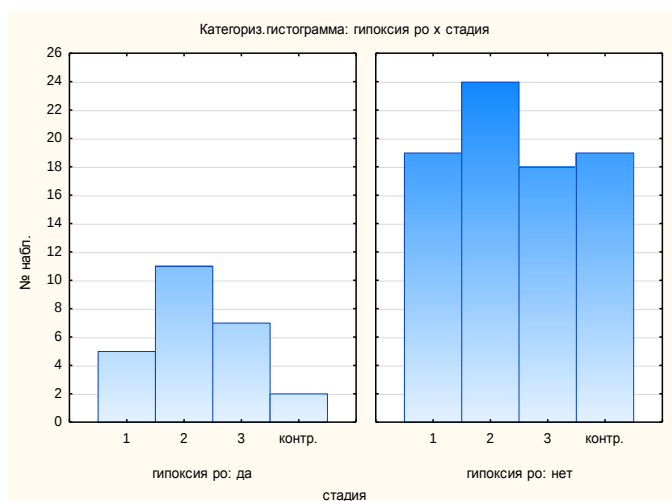


Рис. 2. Гипоксия при рождении в группах обследования

Гармоничность процессов менструального цикла определяется полноценной гонадотропной стимуляцией, которая определяет нормальное функционирование яичников. Показателем нормального функционирования репродуктивной системы является регулярный, овуляторный, адекватно гормонально обеспеченный менструальный цикл. Следовательно, выяснение менструального анамнеза в группах исследования поможет выявить возможную разницу между группами в длительности менструации и длительности менструального цикла (МЦ). Проведенный нами анализ показал (табл. 4), что имеется статистически достоверная разница в возрасте начала первой менструации только между пациентками с аденомиозом и группой сравнения, что отображено на рис. 3.

Имеется статистически достоверная разница возраста менархе между 1-4, 2-4, 3-4 группами при $p < 0,0001$. При этом разброс возраста начала первой менструации в 1 группе составил 10-12 лет; во 2 группе 9-13 лет и в 3 группе 9-14 лет при практически одинаковых показателях верхней и нижней квартилей и одинаковой медиане в 1, 2 и 3 группах.

Таблица 4. Характеристика менструальной функции в группах

Показатель	M±m, Me, [25-75%] 1 группа n=31	M±m, Me, [25-75%] 2 группа n=35	M±m, Me, [25-75%] 3 группа n=32	M±m, Me, [25-75%] 4 группа n=21
Начало менархе, лет	11,125±0,741 11,0 [11-12]	11,143±2,52 11,0 [10-12]	11,32±1,249 11,0 [11-12]	13,048±1,024 13,0 [12-14] *,**,***
Длительность менструации, дни	5,667±0,917 5,0 [5-6,5]	5,857±2,414 6,0 [5-6]	5,8±0,866 6,0 [5-6]	5,286±0,845 5,0 [5-6]
Длительность менструального цикла, дни	25,958±1,601 26,0 [25,5-27]	25,086±0,0 25,0 [24-26]	25,4±1,08 25,0 [25-26]	29,667±1,958 30,0 [28-30] *,**,***

* - $p^{1-4} < 0,0001$; ** - $p^{2-4} < 0,0001$; *** - $p^{3-4} < 0,0001$

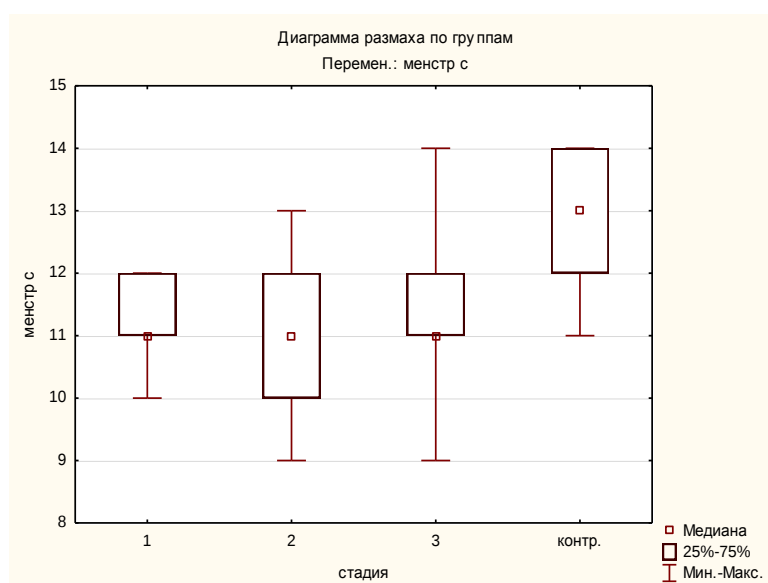


Рис. 3. Показатели возраста первой менструации в группах

Таким образом, чем более выражена стадия аденомиоза, подтвержденная гистологическим исследованием, тем раньше (9 лет) начинаются менструации, что может служить неблагоприятным фактором по выявлению тяжести распространения аденомиоза и времени его манифестации.

Достоверной разницы между всеми группами в длительности менструации не выявлено ($p>0,05$), что изображено на рис. 4.

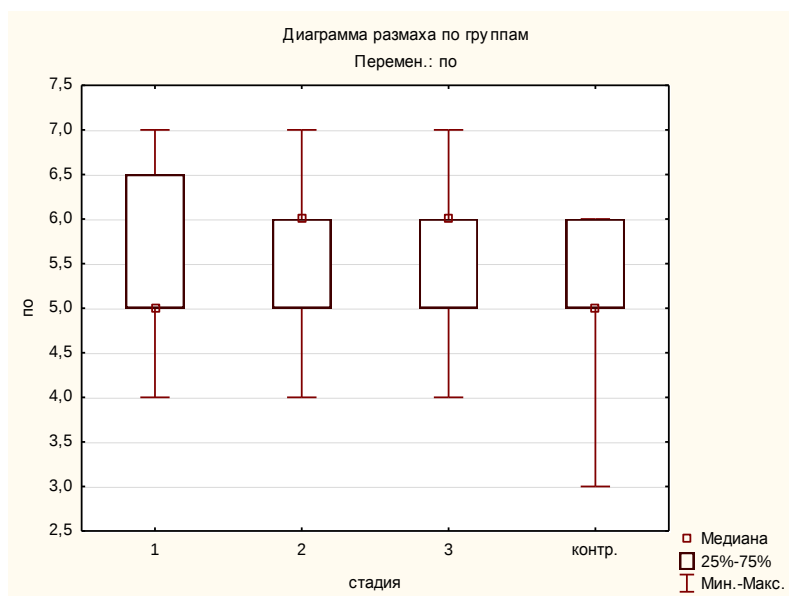


Рис. 4. Показатели длительности менструации в группах

Среди всех групп у пациенток с аденомиозом разброс минимум - максимум длительности менструации составляет 4-7 дней и только среди пациенток группы сравнения этот показатель равен 3-6 дней, хотя статистически достоверной разницы нами и в этом случае не выявлено.

Длительность цикла во всех группах пациенток с аденомиозом статистически достоверно отличалась от группы сравнения, $p<0,0001$. При этом статистической разницы среди трех первых групп у пациенток с аденомиозом нами не выявлено (рис. 5). Медиана длительности менструального цикла в 4 группе равна 30 дням, а у пациенток с аденомиозом 25-26 дням.

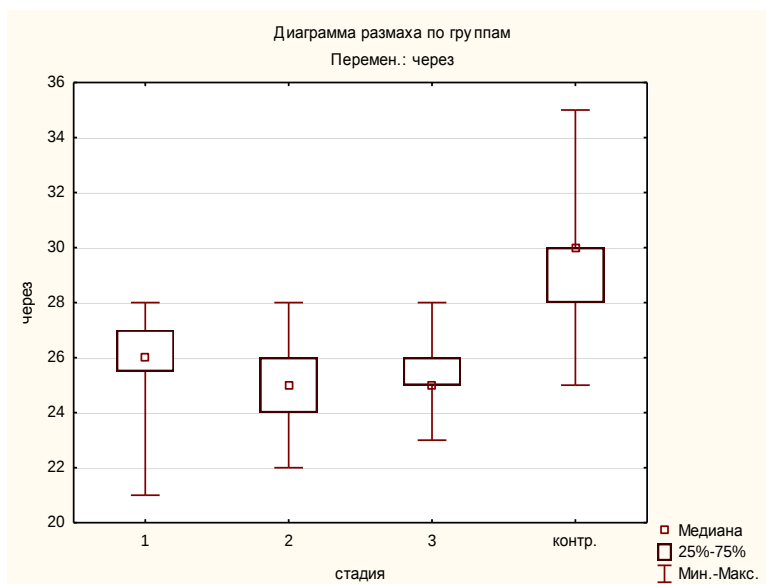


Рис. 5. Показатели длительности менструального цикла в группах

Разброс в показателях длительности МЦ среди пациенток с аденомиозом в 1 группе составил 21-28 дней, во 2 группе 22-28 дня, в 3 группе 23-28 дней. В группе сравнения этот разброс был 25-36 дней. Таким образом, мы видим достоверную разницу в длительности МЦ между пациентками с аденомиозом и без аденомиоза, что, несомненно, может служить критерием отбора угрожаемых по развитию аденомиоза и по выраженности стадии его распространения.

Качественные характеристики менструального цикла оказались следующими: обильные менструации были у всех пациенток с аденомиозом и у большинства без него. Они были регулярными и болезненными у всех в 1-3 группах (табл. 5). Среди пациенток 4 группы регулярными менструации были у 19 пациенток (99,48%) и у всех были безболезненными.

Таблица 5. Качественные характеристики менструации

Показатель	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
Обильные менструации	31/100	35/100	32/100	12/57,14
Необильные менструации	0/0	0/0	0/0	9/42,86

Между анализируемыми качественными переменными есть сильная статистически значимая взаимосвязь, которая проявляется в наличии относительных частот «да» и «нет», существенно отличающихся для одноименных групп: среди пациенток с аденомиозом у 100% выявлены обильные и болезненные менструации, а в группе сравнения болезненные менструации отсутствовали и обильными были у половины (57,14%).

Мы проанализировали частоту экстрагенитальной патологии (табл. 6) в группах.

Таблица 6. Частота экстрагенитальной патологии в группах исследования

Заболевания	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группе n=21 (абс/%)
ЖКТ	16/51,61	23/65,71	15/46,88	3/14,29
Эндокринной системы	15/48,39	22/62,86	10/31,25	2/9,53
Нервной системы	14/45,16	12/34,29	8/25,0	0/0
Сердечно-сосудистой системы	7/22,58	15/42,86	8/25,0	1/4,76
Кожи	13/41,94	5/14,29	7/21,88	0/0
Почек	4/12,9	10/28,57	2/6,25	2/9,53
Мастопатия	4/12,9	7/20,0	8/25,0	0/0

Оказалось, что чаще всего из соматической патологии среди всех пациенток с аденомиозом были заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 54 пациенток с аденомиозом (55,1%), среди группы сравнения у 3-х (14,29%); на втором месте эндокринные заболевания: у 47 пациенток с аденомиозом (47,96%) и только у 2-х (9,53%) из группы сравнения; на третьем месте поражения нервной системы, которое выявлено только у 34 пациенток с аденомиозом (34,69%). Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) на 4 месте: у 30 пациенток с аденомиозом (30,61%) и у 1 из группы сравнения (4,76%). На пятом месте заболевания кожи - у 25

пациенток с аденомиозом (25,51%). Заболевания почек на 6 месте: у 16 пациенток с аденомиозом (6,12%) и у 2-х из группы сравнения (9,53%). Мастопатии были выявлены у 19 пациенток с аденомиозом, что составило 19,39%, среди пациенток группы сравнения мастопатий не было. Частота в группах исследования заболеваний ЖКТ и эндокринной системы представлена на рис. 6.

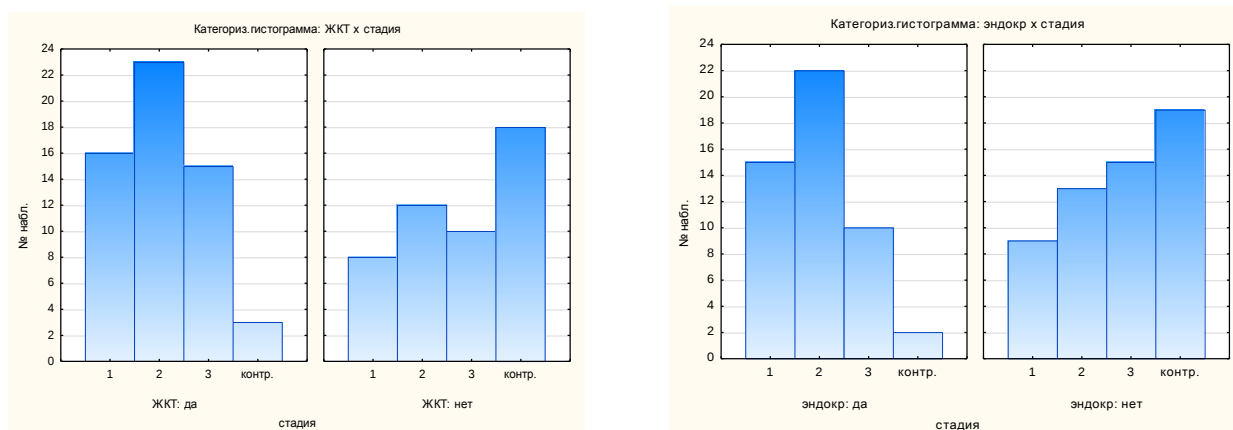


Рис. 6. Частота заболеваний ЖКТ и эндокринной системы в группах

Таким образом, выраженная частота экстрагенитальной патологии среди пациенток с аденомиозом способствует нарушениям иммунного и гормонального гомеостаза, что усугубляет течение заболевания.

Гинекологическая заболеваемость выявлена у всех пациенток с аденомиозом (100%) и у 8 пациенток группы сравнения (38,1%). Распределение по нозологиям гинекологической заболеваемости представлено в табл. 7.

Миомы матки среди пациенток с аденомиозом были выявлены у 52,04% (51 пациентка из числа всех больных аденомиозом), а среди группы сравнения пациенток с миомами не было. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) были у 41,84% больных аденомиозом (41 пациентка) и у 9,52% группы сравнения (2 пациентки); бактериальный вагиноз у 54,08% (53 пациентки) и у 38,1% (8 пациенток) соответственно; вагиниты у 48,98% (48 пациенток) и у 19,05% (4 пациентки) соответственно.

Только у пациенток с аденомиозом были цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) – 44,9% (44 пациентки); опущения стенок влагалища - у 19,39% (19 пациенток) и синдром поликистозных яичников (СПЯ) - у 43,88% (43 пациентки).

Таблица 7. Частота гинекологических заболеваний в группах

Показатель	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
Миома матки	16/51,61	20/57,14	15/46,88	0/0
ВЗОМТ	13/41,94	13/37,14	15/46,88	2/9,52
Баквагиноз	13/41,94	20/57,14	20/62,5	8/38,1
CIN	13/41,94	18/51,43	13/40,63	0/0
Вагинит	17/54,84	20/57,14	11/34,38	4/19,05
Опущение стенок влагалища и матки	2/6,45	6/17,14	11/34,38	0/0
СПЯ	15/48,39	15/42,86	13/40,63	0/0

Таким образом, количество гинекологических диагнозов в перерасчете на одну пациентку с аденомиозом составило 3,5 диагноза, а в группе сравнения 0,7 диагноза (рис. 7).

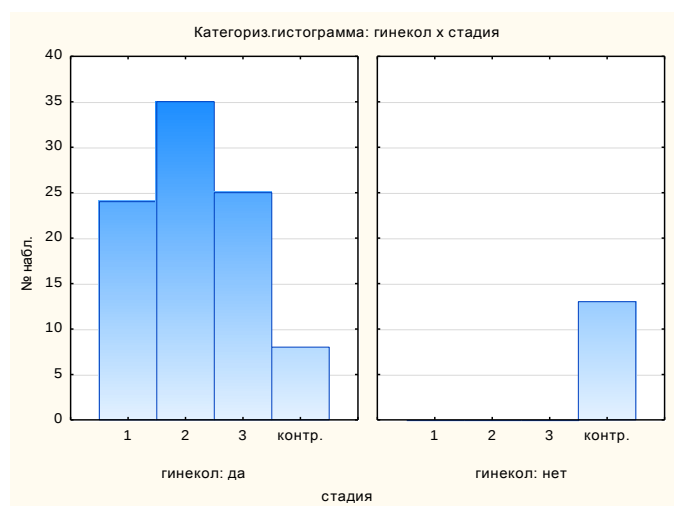


Рис. 7. Частота гинекологической патологии в группах

Как уже было отмечено, чаще всего страдали пациентки групп обследования миомы матки и ВЗОМТ, что отображено на рис. 8.

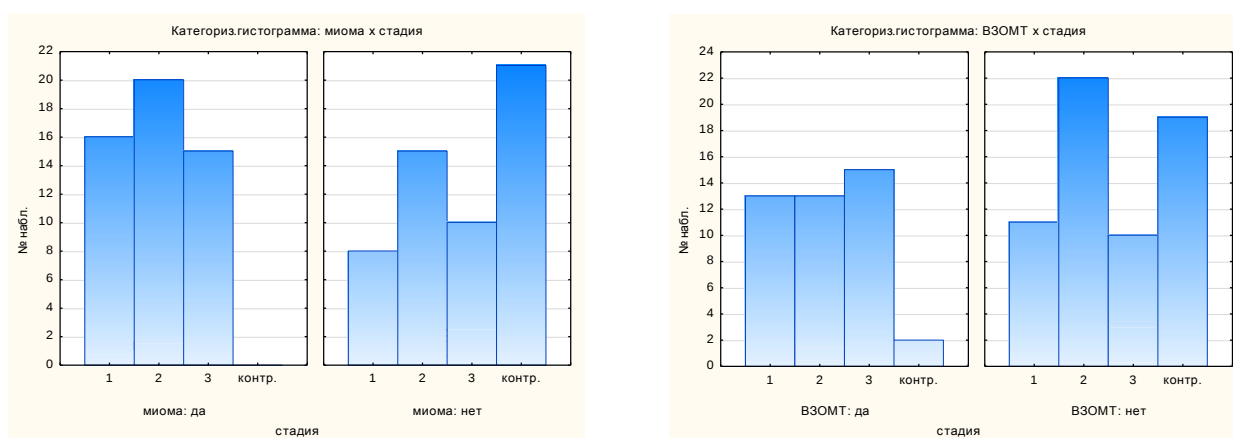


Рис. 8. Распространенность миом матки и ВЗОМТ в группах исследования

Частота детских инфекционных заболеваний в группах исследования, которые перенесли пациентки с аденомиозом и пациентки группы сравнения в возрасте пубертата представлена в табл. 8.

Таблица 8. Частота перенесенных инфекций в пубертате

Показатель	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
Корь	16/51,61	16/45,71	13/40,63	3/14,29
Коревая краснуха	6/19,35	18/51,43	11/34,38	5/23,81
Ветряная оспа	10/32,26	6/17,14	5/15,63	4/19,05
Эпидпаротит	3/3,06	3/8,57	4/12,25	2/9,52
ОРВИ	12/38,71	29/82,86	21/65,63	4/19,05
Коклюш	1/3,23	2/5,71	4/12,5	0/0

Таким образом, наиболее распространенными среди детских инфекций, которыми обследованные переболели в пубертате, были корь (45,92% - у 45 среди всех пациенток с аденомиозом) и коревая краснуха (35,71% у 35 среди всех пациенток с аденомиозом), а также часто в пубертате пациентки страдали острой респираторно-вирусной инфекцией (ОРВИ) (63,27% - у 62 среди всех пациенток с аденомиозом), что нашло свое отображение на рис. 9.

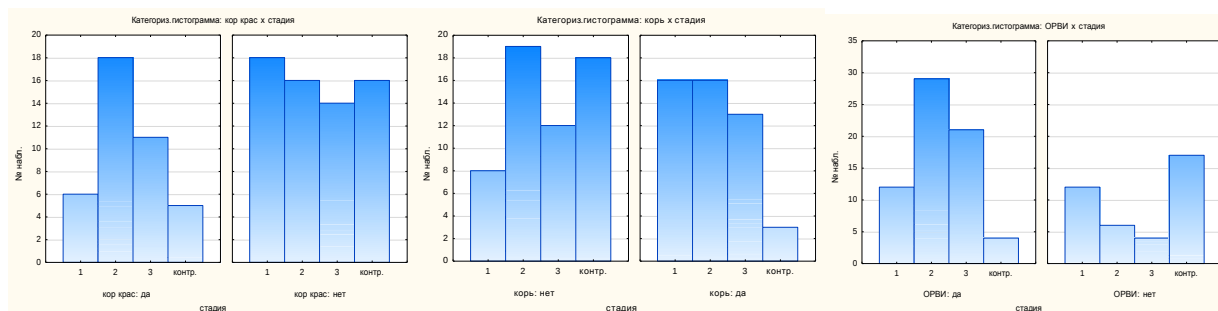


Рис. 9. Частота детских инфекций в группах (корь, коревая краснуха) и ОРВИ.

Ранговые корреляции Спирмена определены между группами и частотой переболевших ОРВИ и составили $R = -0,291$.

3.2. Репродуктивный анамнез в группах исследования

Репродуктивный анамнез у исследуемых оказался следующим: не было беременности у 9 пациенток 1 группы (29,03%), у 7 пациенток 2 группы (20,0%), у 8 пациенток 3 группы (25,0%), у 11 пациенток 4 группы (52,38%).

Частота беременностей в клинических группах представлена в табл. 9. Отсутствовали беременности среди 98 пациенток с аденомиозом у 24,48%. Это в два раза реже, чем у пациенток группы сравнения, которые были прооперированы по поводу рецидивирующей гиперплазии эндометрия.

Таблица 9. Частота беременностей в группах исследования

Показатель	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
Одна беременность	7/22,58	2/5,71	7/21,87	4/19,05
Две беременности	7/22,58	14/40,0	8/25,0	5/23,81
Три беременности	6/19,36	8/22,86	6/18,75	1/4,76
Четыре беременности	2/6,45	4/11,43	3/9,38	0/0

Изучение зависимости количества состоявшихся родов от стадии распространения аденомиоза отражено в табл. 10.

Таблица 10. Частота родов в группах исследования

Показатель	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группе n=21 (абс/%)
Не было родов	11/35,48	8/22,86	12/37,5	15/71,43
Одни роды	10/32,26	9/25,72	11/34,37	4/19,05
Двое родов	8/25,81	16/45,71	7/21,88	2/9,52
Трое родов	2/6,45	2/5,71	2/6,25	0/0

Таким образом, чаще отсутствовали роды у пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия, что, по-видимому, связано с высокой частотой у них ановуляторных циклов, способствующих гиперплазии эндометрия. Среди пациенток с аденомиозом между 1, 2 и 3 группами достоверной разницы в частоте отсутствия родов не выявлено.

Наибольшее число одних родов было у пациенток 3 группы, двое родов чаще были у пациенток 2 группы, а трое родов - у пациенток 1 группы.

Артифициальные аборты были проведены пациентками во всех клинических группах (табл. 11). Среди 98 больных, страдающих аденомиозом, один артифициальный аборт сделали 18 пациенток (18,37%); два – 17 пациенток (17,35%), при этом вообще не делали аборты 64,28% (63 пациентки). Анализ частоты абортов по группам не выявил статистически достоверной разницы между клиническими группами с аденомиозом. Относительно 4 группы, которая являлась группой сравнения, также не выявлено статистически достоверной разницы с клиническими группами. Отсутствие взаимосвязи тяжести аденомиоза и частоты проведенных абортов, проявляется в приблизительно одинаковом распределении относительных частот.

Таблица 11. Частота артифициальных абортов в группах исследования

Показатель	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
Не было абортов	18/58,06	24/68,57	21/65,62	15/71,43
Один аборт	7/22,58	5/14,29	6/18,75	6/28,57
Два аборта	6/19,36	6/17,14	5/15,63	0/0

Количество и частота в процентном отношении самопроизвольных абортов представлена в табл. 12. Чаще самопроизвольное прерывание беременности происходило у пациенток с аденомиозом, которых было 24, что составило 24,49% в отличии от 4,76% среди пациенток 4 группы (группа сравнения). Чаще самопроизвольное прерывание беременности происходило у пациенток 1 группы (32,26%) и 3 группы (28,13%), реже у пациенток 2 группы (14,2%), соответственно у 10, 9 и 5 пациенток.

Таблица 12. Частота самопроизвольных аборт

Показатель	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
Не было с/абортов	21/67,74	30/85,71	23/71,87	20/95,24
Один с/аборт	7/22,58	4/11,43	6/18,75	1/4,76
Два с/аборта	3/9,68	1/2,86	3/9,38	0/0

Проведенный анализ частоты замерших беременностей в группах исследования показал (табл. 13), что наиболее часто они возникали среди пациенток с аденомиозом: у 30-ти из 98-ми, что соответствует 30,61%. При этом статистически достоверной разницы в частоте замерших беременностей между группами обнаружено не было, то есть нет зависимости частоты замерших беременностей от стадии аденомиоза.

Таблица 13. Частота замерших беременностей

Показатель	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
Не было замерших беременностей	21/67,74	24/68,57	23/71,88	19/90,48
1 замершая беременность	10/32,26	11/31,43	9/28,12	2/9,52

Отсутствовало самопроизвольное прерывание беременности чаще во 2 группе, а не было замерших беременностей чаще у пациенток 3 группы. Чаще самопроизвольное прерывание беременности происходило у пациенток с аденомиозом 1 группы, как и замершие беременности, которые тоже чаще были в 1 группе.

Анализ частоты бесплодия в группах исследования показал, что первичное бесплодие чаще всего было в 1 группе (38,71%), а бесплодие вторичное у пациенток с аденомиозом 3 стадии распространения - у 40,62% (табл. 14). При этом в группе сравнения бесплодие отсутствовало у 76,19%.

Таблица 14. Распространенность бесплодия в группах исследования

Бесплодие	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
Отсутствовало	10/32,26	17/48,57	9/28,13	16/76,19
Первичное	12/38,71	7/20,0	10/31,25	2/9,52
Вторичное	9/29,03	11/31,43	13/40,62	3/14,29

Между качественными переменными есть умеренная статистически значимая взаимосвязь. Она проявляется в наличии относительных частот при отсутствии бесплодия, бесплодии первичном, бесплодии вторичном, отличающихся для одноименных групп. Так, например, для аденомиоза 2 стадии распространения относительная частота отсутствия бесплодия равна 48,57%, а относительная частота бесплодия первичного – 20,0%, при частоте вторичного бесплодия 31,43%. В 3 группе при высоком показателе частоты вторичного бесплодия (40,62%), частота первичного бесплодия равна 31,25% и отсутствует бесплодие у 28,13%, что подтверждает статистически значимую связь.

Из анамнеза пациенток, путем опроса, нами выяснена частота использования контрацепции, а также ее виды. Проведен анализ использования контрацептивов в зависимости от стадии распространения аденомиоза. Анализ проводился по использованию комбинированных гормональных контрацептивов (КГК), внутриматочных контрацептивов (ВМК) и гестагенов. Все данные по использованию контрацептивов представлены в табл. 15.

Таблица 15. Использование контрацепции в группах исследования

Вид контрацепции	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
КГК использовали	11/35,48	17/48,57	14/26,42	3/14,29
ВМК использовали	10/32,26	6/24,0	6/24,0	3/14,29
ВМК «Мирена» использовали	7/22,58	8/30,77	8/25,0	3/14,29
Гестагены использовали	5/16,13	9/25,71	4/12,5	13/61,9

Нами проведен анализ использования контрацепции в анамнезе и влияние гормональных контрацептивов на возникновение и степень распространения аденомиоза. Относительно комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) уровни значимости p критериев Хи-квадрат больше чем 0,05 статистики (Фи, коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера V), характеризующие степень взаимосвязи принимают значения, близкие к 0, следовательно между качественными переменными отсутствует статистически значимая взаимосвязь. Мы видим, что среди пациенток с аденомиозом наиболее высокие показатели использования КГК у пациенток 2 группы (48,57%), а наиболее низкие у пациенток 3 группы, соответственно вторая и третья стадии распространения патологического процесса. Мы можем предположить, что использование КГК не влияет на стадию распространения аденомиоза. Среди всех 98 пациенток с аденомиозом, число тех, кто использовал КГК, составило 42 женщины (42,86%). А среди пациенток группы сравнения, у которых аденомиоз не выявлен, КГК использовали 14,29%. Достоверная

статистическая разница в частоте использования гормональных комбинированных контрацептивов между пациентками у которых был подтвержден гистологически аденомиоз и теми у которых гистологически он не выявлен, является достоверной, что вполне укладывается в современную концепцию, выдвинутую R.F. Casper (2017) и поддержанную P. Vercellini et al. (2018). Авторы считают, что «эстроген-гестагенные препараты не могут в достаточной мере купировать симптомы или рост очагов эндометриоза» поэтому выдвинуто предположение о прогрессировании заболевания за счет эстрогенов [102; 156].

Использовали внутриматочный контрацептив (ВМК) 22 пациентки с аденомиозом, что составило 22,45%, что несколько выше, чем у пациенток группы сравнения (14,29%). Относительно ВМК «Мирена», статистика такова: использовали рилизинг-систему 23 пациентки с аденомиозом (23,47%), а в группе сравнения 14,29%. Проведенный статистический анализ показал: так как уровни значимости p критериев Хи-квадрат больше, чем 0,05, статистики Фи, коэффициент сопряженности, Крамера V принимают значения меньше 0,25, а корреляция Спирмена принимает значение, близкое к 0, то между качественными переменными (группой больных и показателем) отсутствует статистически значимая взаимосвязь.

При анализе показателя использования гестагенов учитывали именно контрацепцию «чистыми» прогестиновыми пероральными таблетками, содержащими 75 мкг дезогестрела. Так как уровни значимости p критериев Хи-квадрат меньше, чем 0,05, статистики (Фи, коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера V), характеризующие степень взаимосвязи принимают значения преимущественно большие чем 0,25, то между качественными переменными (группой больных и показателем) есть слабая, близкая к умеренной, статистически значимая взаимосвязь. Взаимосвязь проявляется в наличии относительных частот «использовали» и «не использовали», отличающихся для одноименных групп, что нашло отражение на рис. 10.

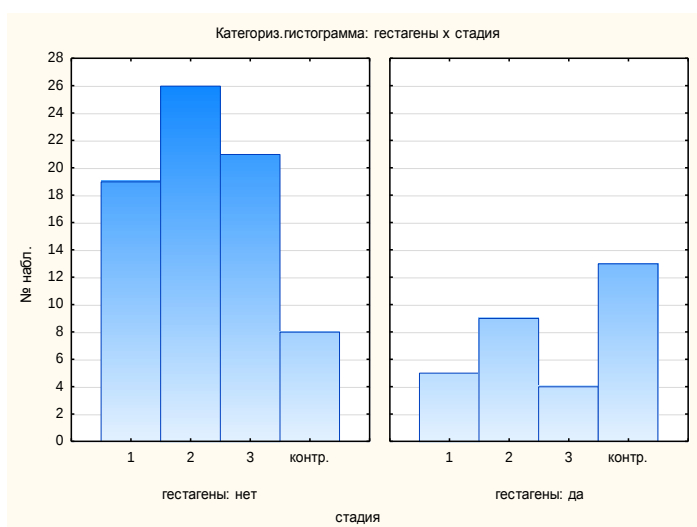


Рис. 10. Использование гестагенов в группах исследования

Таким образом, проведенный анализ не выявил значимых корреляций в использовании различных контрацептивов: КГК, ВМК, ВМК «Мирена», гестагены и возникновением аденомиоза, а также стадией его распространения.

Важным при проведении исследования той или другой нозологии является длительность заболевания. От времени постановки диагноза аденомиоз у наших исследуемых прошло от 3 до 8 лет, средний срок постановки диагноза составил $6,8 \pm 1,7$ года. При этом необходимо отметить, что, как правило, срок постановки диагноза увеличивается параллельно со стадией распространения аденомиоза. Это позволяет нам говорить об отсутствии критериев ранней диагностики аденомиоза, что ведет к затруднениям и отсрочке правильно поставленного диагноза. Анализ времени появления первых симптомов заболевания у исследуемых, который проводился при сборе анамнеза, анализе имеющейся медицинской документации, показал, что «запаздывание» с постановкой верного диагноза происходит в среднем на $5,1 \pm 1,3$ года. При этом наше исследование показало, что необходимо акцентировать внимание на более тщательном сборе анамнеза, интерпритации дисменореи в подростковом возрасте и среди женщин раннего репродуктивного возраста в зависимости от выраженности болевого синдрома по визуально аналоговой шкале (ВАШ) и наличия болей,

несвязанных с менструацией и их тяжести. Все это будет способствовать укорочению сроков постановки диагноза.

3.3. Клинические проявления аденомиоза в группах исследования

Важным показателем у пациенток с аденомиозом является клиническая картина заболевания. Известно, что при аденомиозе возникают жалобы на боли, связанные и несвязанные с менструацией, боли при половом акте и т.д. Оценка выраженности клинической симптоматики проводилась при помощи визуально аналоговой шкалы (ВАШ). Данные по выраженности клинической симптоматики у пациенток исследуемых групп представлены в табл. 16.

В группе сравнения отсутствовали жалобы на дисменорею, диспареунию и наличие тазовых болей, несвязанных с днями менструации. При анализе показателей первых трех групп (пациентки с аденомиозом), оказалось, что имеется достоверная разница в показателях дисменореи между 1-3 ($p < 0,0001$) и 2-3 ($p < 0,0001$) группами (рис. 11).

Таблица 16. Клиническая симптоматика в группах исследования

Показатель, баллы	M±m, Me, [25-75%] 1 группа n=31	M±m, Me, [25-75%] 2 группа n=35	M±m, Me, [25-75%] 3 группа n=32	M±m, Me, [25-75%] 4 группа n=21
Дисменорея	4,625±0,875 5,0 [4-5]	5,371±0,77 5,0 [5-6]	6,76±0,723*,** 7,0 [6-7]	0
Диспареуния	4,417±1,64 5,0 [4-5]	3,429±1,8 4,0 [3-5]	3,96±2,226 5,0 [2-6]	0
Тазовая боль не связанная с мен-цией	3,0±1,383 3,0 [2-4]	3,514±1,358 4,0 [3-4]	3,6±1,658 4,0 [2-4]	0

$p^{1-3} < 0,0001$ - *; $p^{2-3} < 0,0001$ - **

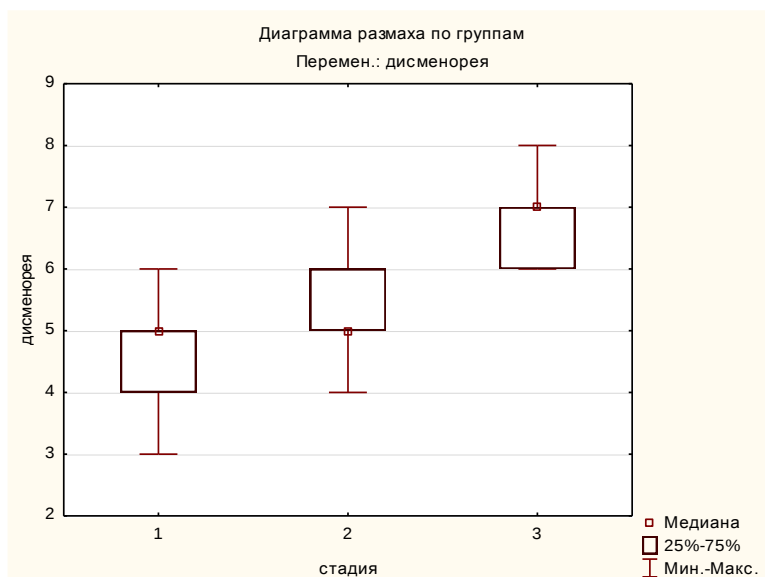


Рис. 11. Показатели значимости дисменореи у пациенток с аденомиозом

Наиболее выражена была дисменорея в 3 группе, то есть в группе 3 стадии распространения аденомиоза. Между пациентками с 1 и 2 стадиями распространения аденомиоза достоверной разницы в показателях дисменореи по ВАШ не выявлено. Однако, если в 1 группе минимум в балльной оценке дисменореи равен 3 баллам, то во 2 группе – 4 баллам, при максимуме 6 и 7 баллов соответственно. Таким образом, мы наблюдаем увеличение выраженности болей по ВАШ при менструации с увеличением стадии распространения аденомиоза, подтвержденного гистологически, что отображено в табл. 16.

В показателях диспареунии вовсе не выявлено разницы между группами пациенток с аденомиозом согласно ВАШ (табл. 16), при $p > 0,05$, что отображено на рис. 12.

Нами выявлено, что уже при 1 стадии распространения аденомиоза, в 1 группе разброс в балльной оценке минимум - максимум составил 8 баллов: от 0 баллов до 8. Во 2 группе 6 баллов: от 0 до 6 баллов и в 3 группе 7 баллов: от 0 до 7 баллов. Таким образом, болезненность при половом акте мало связана с проявлениями распространенности аденомиоза и не может быть использована в виде критерия для установления стадии распространения

аденомиоза. При этом средние показатели проявления диспареунии в баллах уменьшались с утяжелением стадии распространения аденомиоза.

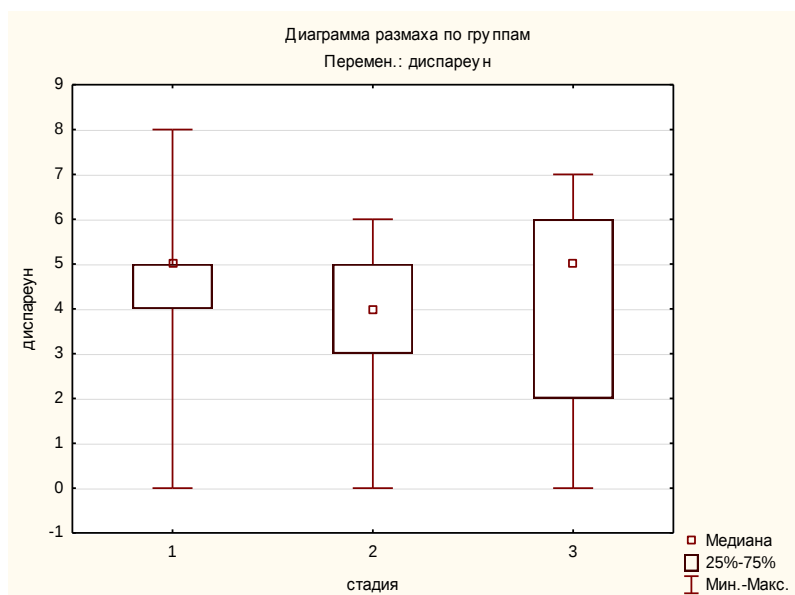


Рис. 12. Показатели выраженности диспареунии у пациенток с аденомиозом

Относительно тазовой боли, несвязанной с менструацией, также оказалось, что достоверной разницы в балльной ее оценке нами не выявлено. В 1 группе диапазон ее колебаний согласно ВАШ составил 6 баллов (от 0 до 6 баллов), как во 2 группе – также 6 баллов (от 0 до 6 баллов) и в 3 группе (от 0 до 6 баллов). Однако, если проанализировать средние показатели выраженности в баллах тазовой боли с повышением стадии распространения аденомиоза, видна прямая линейная зависимость: чем более распространен аденомиоз, что подтверждено гистологическим исследованием, тем более сильной является тазовая боль вне менструации, что может служить критерием для установления стадии распространения аденомиоза (рис. 13).

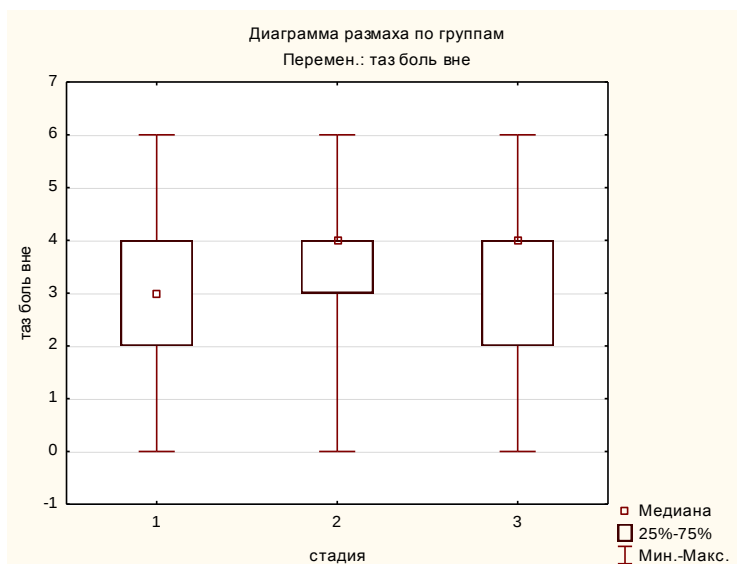


Рис. 13. Показатели балльной оценки тазовой боли вне менструации у пациенток с аденомиозом

Таким образом, балльная оценка по ВАШ проявлений дисменореи и тазовой боли несвязанной с менструацией, дает возможность использовать их при диагностике стадии распространения аденомиоза. В группе сравнения эти показатели равны «0».

3.4. Визуализационные показатели в группах обследования

При помощи ультразвукового исследования (УЗИ) нами проведено определение длины, ширины и передне-заднего размера тела матки перед проведением оперативного лечения. Оказалось, что в показателях длины тела матки достоверной разницы между всеми группам, в том числе и контрольной, нами не выявлено (табл. 17).

Таблица 17. Ультразвуковые параметры тела матки, яичников в группах исследования

Показатель	M±m, Me, [25-75%] 1 группа n=31	M±m, Me, [25-75%] 2 группа n=35	M±m, Me, [25-75%] 3 группа n=32	M±m, Me, [25-75%] 4 группа n=21
Тело матки				
Длина, мм	45,667±3,397 44,5 [42,5-49,5]	44,857±0,77 45,0 [42-47]	45,04±3,458 45,0 [42-48]	44,667±2,556 45,0 [43-46]
Ширина, мм	39,0±5,971 39,0 [35,5-45,5]	38,286±1,803 37,0 [34-42]	38,24±5,341 37,0 [34-41]	36,762±5,272 36,0 [32-42]
Передне- задний размер, мм	49,417±1,316 49,0 [48,5-51,0]	49,4±1,358 49,0 [48-51]	48,8±2,63 49,0 [47-50]	45,762±3,208 45,0 [44-47] *, **, ***
Правый яичник				
Длина, мм	30,125±1,361 30,0 [29-31]	31,457±518,33 32,0 [30-33]	31,72±1,514 32,0 [31-33]	29,143±4,809 30,0 [24-31]
Ширина, мм	25,458±1,021 25,5 [25-26]	25,0±1,033 25,0 [24-26]	25,24±1,268 25,0 [25-26]	20,238±3,048 20,0 [19-20] ^
Передне- задний размер, мм	20,167±1,049 20,0 [19-21]	19,857±0,772 21,0 [19-21]	19,2±3,808 20,0 [19-21]	22,905±4,23 22,0 [20-27] ***
Объем, см ³	8,367±0,553	8,706±1,502	8,863±0,844	7,752±3,194

	8,45 [8-8,6]	8,6 [8,2-9,5]	8,7 [8,4-9,4]	7,1 [5,2-9,4]
Диаметр фолликулов, мм	6,583±0,504 7,0 [6-7]	6,657±3,388 7,0 [6-7]	6,6±0,645 7,0 [6-7]	9,048±4,141 8,0 [5-12]
Количество фолликулов	3,75±0,532 4,0 [3-4]	3,829±4,7 4,0 [3 – 4]	3,8±0,645 4,0 [3-4]	6,429±4,354 6,0 [4-6] ^^
Левый яичник				
Длина, мм	32,208±1,382 32,0 [31,5-33]	32,057±1,684 32,0 [31-33]	31,76±1,64 32,0 [31-33]	26,381±5,074 ^, ^^, **** 26,0 [24-29]
Ширина, мм	25,333±1,129 25,0 [25-26]	25,8±1,559 26,0 [25-27]	25,64±1,221 26,0 [25-27]	20,857±5,033 **, ****, ***** 20,0 [18-24]
Передне- задний размер, мм	20,125±0,63 20,0 [19-21]	20,229±1,26 20,0 [19-21]	19,48±1,194 19,0 [19-20]	22,762±5,735 **** 23,0 [21-26]
Объем, см ³	8,958±0,63 9,05 [8,65-9,4]	9,08±3,405 9,1 [8,6-9,6]	8,58±0,724 8,4 [8,1-9,2]	7,374±3,708 6,4 [6-8,4]
Диаметр фолликулов, мм	7,083±0,584 7,0 [7-7]	6,886±0,89 7,0 [6-7]	6,96±0,735 7,0 [6-7]	9,476±2,639 *, **, ***** 9,0 [8-12]

Количество фолликулов	4,375±0,576 4,0 [4-5]	4,114±0,639 4,0 [4-5]	4,0±0,645 4,0 [4-4]	4,905±1,3*** 5,0 [4-6]
Эндометрий, мм	11,333±1,176 11,25 [10,5-12]	10,791±0,707 11,0 [10-12]	10,652±1,39 11,0 [10-12]	10,524±1,632 10,0 [9-12]

$p^{1-4} < 0,001$ - *; $p^{2-4} < 0,0001$ - **; $p^{3-4} < 0,01$ - ***; $p^{3-4} < 0,0001$ - ****;

$p^{1-4} < 0,01$ - *****;

$p^{1-4,2-4,3-4} < 0,0001$ - ^; $p^{1-4,2-4,3-4} < 0,001$ - ^^; $p^{2-4} < 0,0001$ - ^^^

Согласно статистическому анализу достоверной разницы между группами больных с аденомиозом и группой сравнения в показателях длины тела матки не выявлено, $p > 0,05$ (рис. 14).

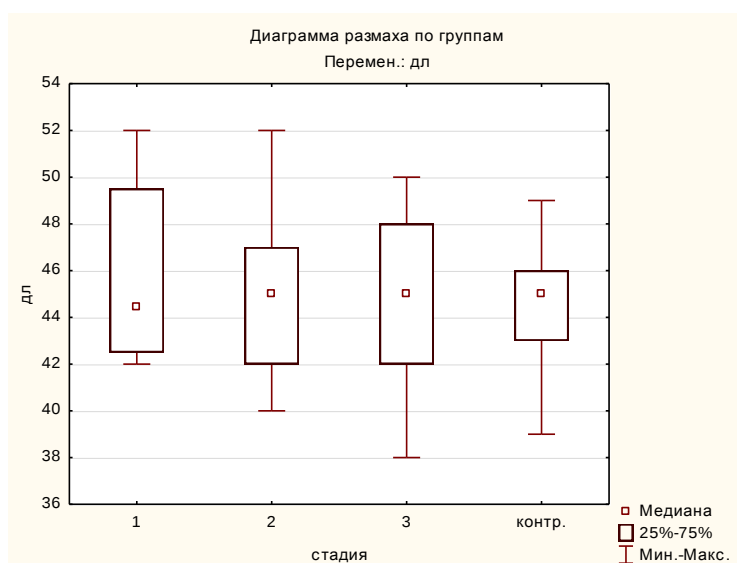


Рис. 14. Длина тела матки в клинических группах по данным УЗИ

Максимальные показатели длины тела матки более высокими были в группах с аденомиозом и достигали 52 мм, а в группе сравнения максимальный размер длины составил 49 мм, что на 6,1% меньше. Между размерами ширины тела матки также не выявлено статистически достоверной разницы между всеми группами, $p > 0,05$ (рис. 15).

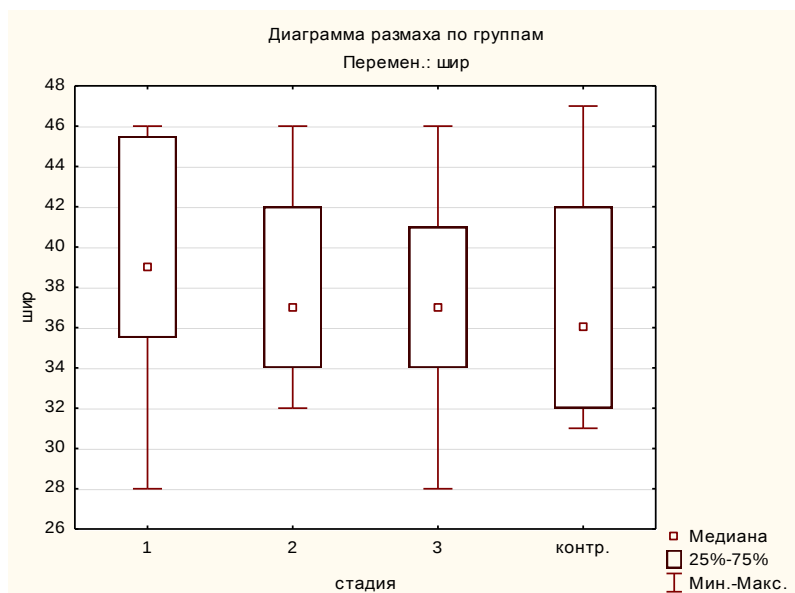


Рис. 15. Ширина тела матки в клинических группах по данным УЗИ

Статистически достоверная разница выявлена между пациентками трех групп с аденомиозом и группой сравнения в показателях передне-заднего размера тела матки: между 1-4 ($p < 0,001$), 2-4 ($p < 0,0001$) и 3-4 ($p < 0,01$) группами (рис. 16), что является характерным для аденомиоза.

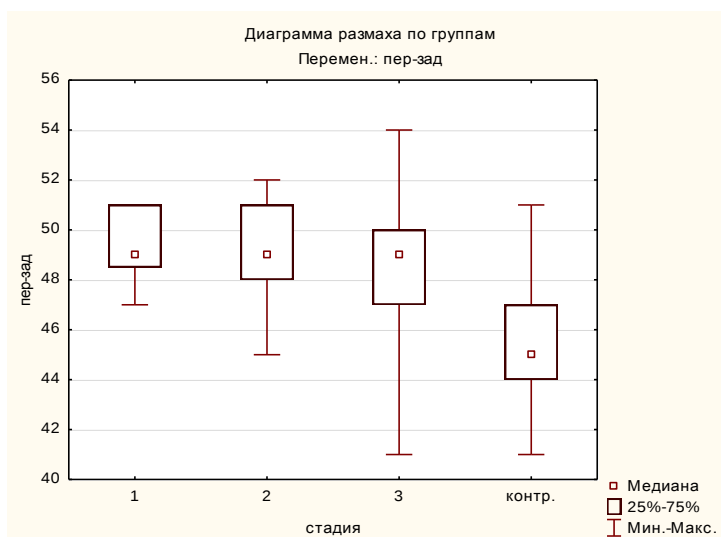


Рис. 16. Передне-задний размер тела матки в группах по данным УЗИ

Анализ размеров яичников показал, что длина правого яичника статистически достоверно отличалась между 1-2 ($p < 0,05$), 1-3 ($p < 0,01$), а также между 3 группой и группой сравнения (4 группа), $p < 0,05$ (рис. 17).

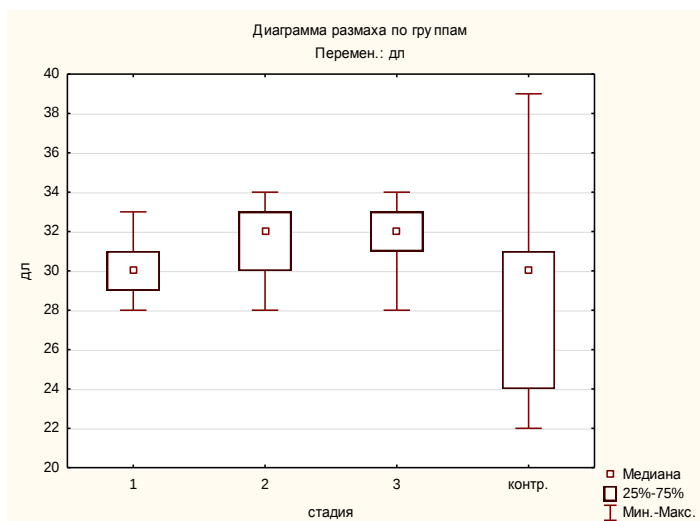


Рис. 17. Длина правого яичника в группах по данным УЗИ

Анализ максимальных и минимальных уровней длины правого яичника показал, что в группе сравнения этот показатель находился в пределах 22-39 мм, а среди пациенток с аденомиозом - 28-34 мм, что является характерным для всех трех групп пациенток с аденомиозом.

Ширина правого яичника статистически достоверно отличалась между группой сравнения и пациентками с аденомиозом: $p < 0,0001$ (рис. 18).

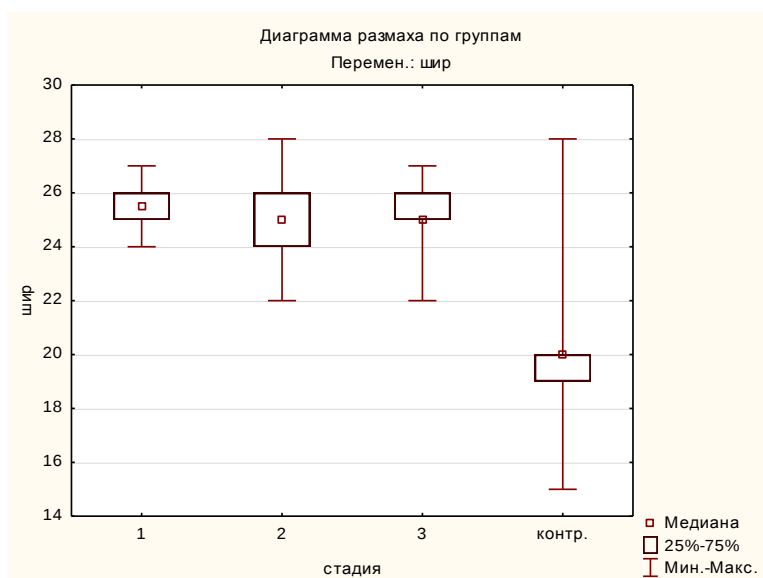


Рис. 18. Ширина правого яичника в клинических группах по данным УЗИ

Хотелось бы отметить, что среди пациенток с аденомиозом ширина правого яичника была в пределах 22-28 мм, а среди пациенток группы сравнения (без гистологически подтвержденного аденомиоза) варьировала в широких пределах: от 15 мм до 28 мм (рис. 18). По-видимому, для пациенток с рецидивирующей гиперплазией эндометрия характерным является более широкий разброс в показателях размеров яичника, по всей видимости, который связан с нарушением фолликулогенеза. Именно нарушения фолликулогенеза приводят к ановуляции и гиперплазии эндометрия.

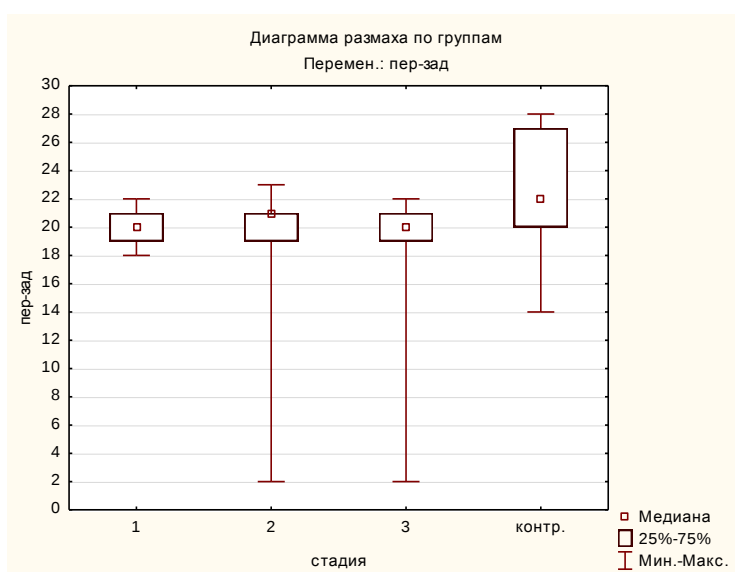


Рис. 19. Передне-задний размер правого яичника в группах по данным УЗИ

Анализ показателей передне-заднего размера правого яичника выявил достоверные различия между 3 и 4 группами, при $p < 0,01$ (рис. 19). При этом в группах 2 и 3 имеются большие разбросы в показателях передне-заднего размера правого яичника, что, по-видимому, привело к отсутствию статистической разницы между группами.

Также не выявлено статистически достоверной разницы в диаметре фолликулов в правом яичнике и в его объеме (рис. 20, 21).

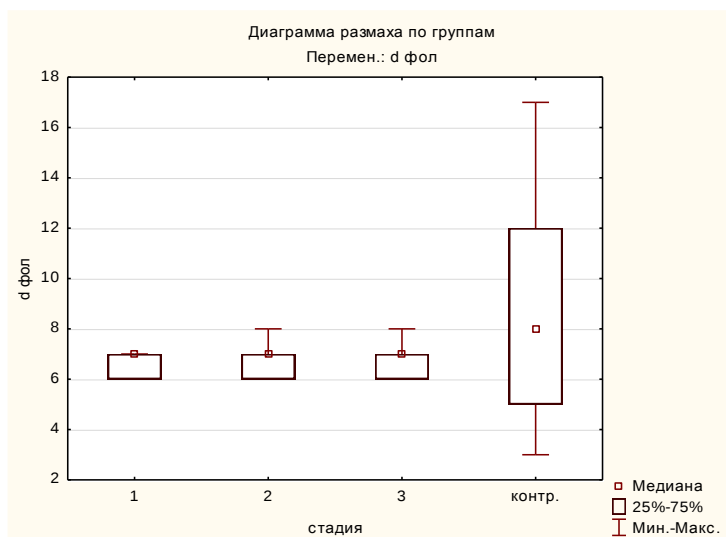


Рис. 20. Диаметр фолликулов правого яичника в группах по данным УЗИ

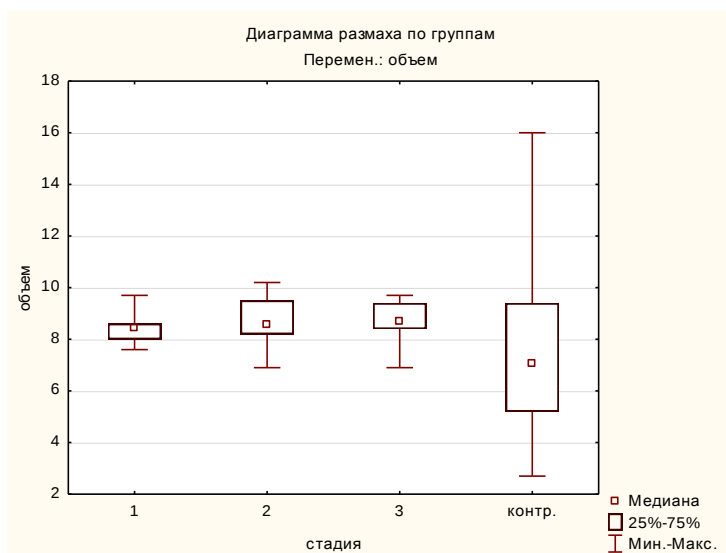


Рис. 21. Объем правого яичника в группах по данным УЗИ

Что касается количества фолликулов, то здесь имеется статистически достоверная разница между пациентками с аденомиозом и группой сравнения: $p < 0,001$ (рис. 22), несмотря на большой разброс этого показателя в 4 группе.

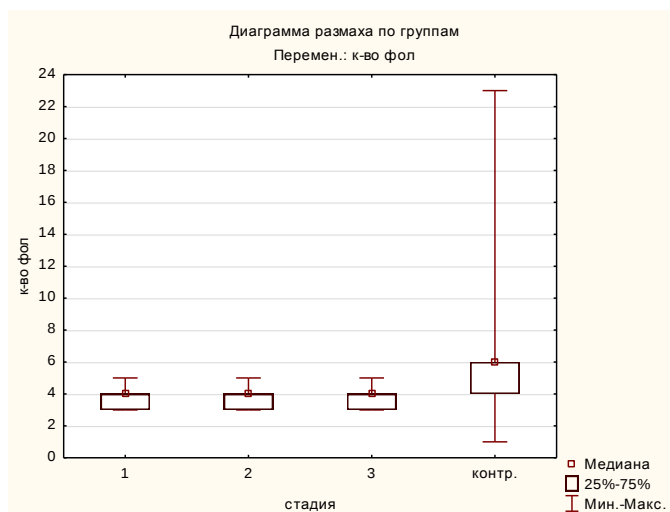


Рис. 22. Количество фолликулов в правом яичнике в группах по данным УЗИ

Проведенный анализ данных ультразвукового исследования размеров левого яичника выявил достоверную статистическую разницу между пациентками с аденомиозом и группой сравнения длины левого яичника (рис. 23) при $p < 0,0001$. Обнаружена статистическая разница его ширины, при $p < 0,01$ между 1-4 группами и $p < 0,0001$ между 2-4 и 3-4 группами (рис. 24).

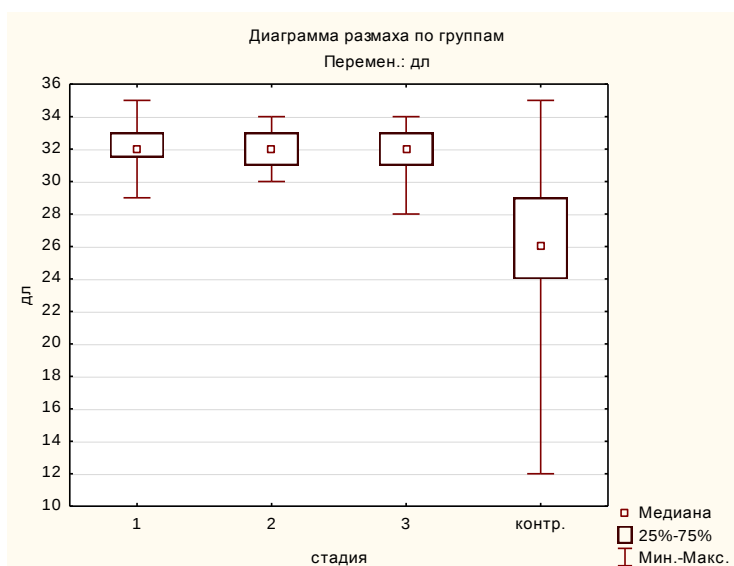


Рис. 23. Длина левого яичника в группах по данным УЗИ

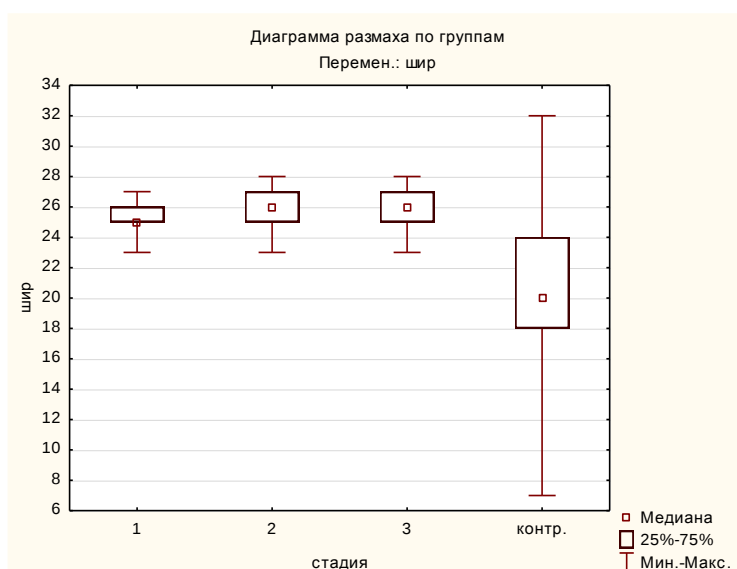


Рис. 24. Ширина левого яичника в группах по данным УЗИ

Статистически достоверная разница обнаружена и при определении передне-заднего размера левого яичника: выявлена статистически достоверная разница между пациентками с аденомиозом и группой сравнения при $p < 0,05$ между 1-4 и 2-4 группами и $p < 0,0001$ между 3-4 группами (рис. 25).

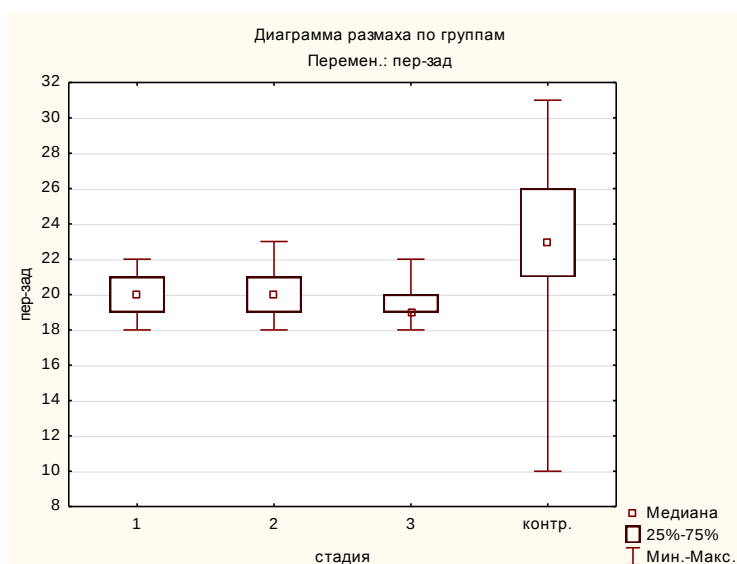


Рис. 25. Передне-задний размер левого яичника в группах по данным УЗИ

При определении объема левого яичника, выявлена статистически достоверная разница между 1-4 и 2-4 группами при $p < 0,01$ (рис. 26).

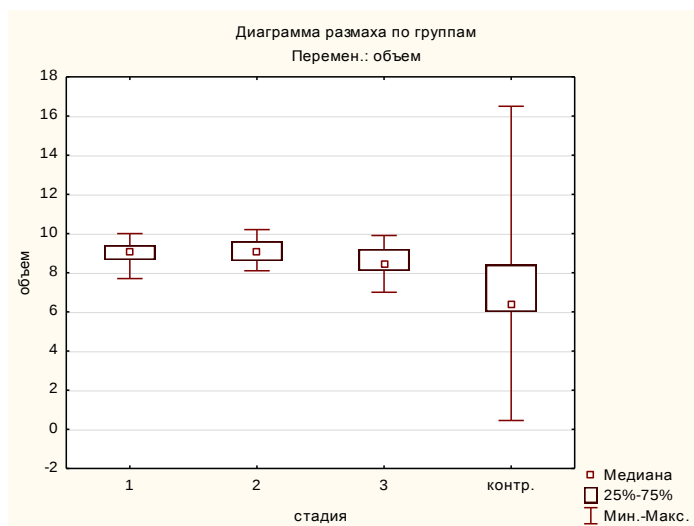


Рис. 26. Объем левого яичника в группах по данным УЗИ

Диаметр фолликулов достоверно отличался между пациентками с аденомиозом и группой сравнения: между 1-4 группами $p < 0,01$; между 2-4 и 3-4 группами $p < 0,001$ (рис. 27).

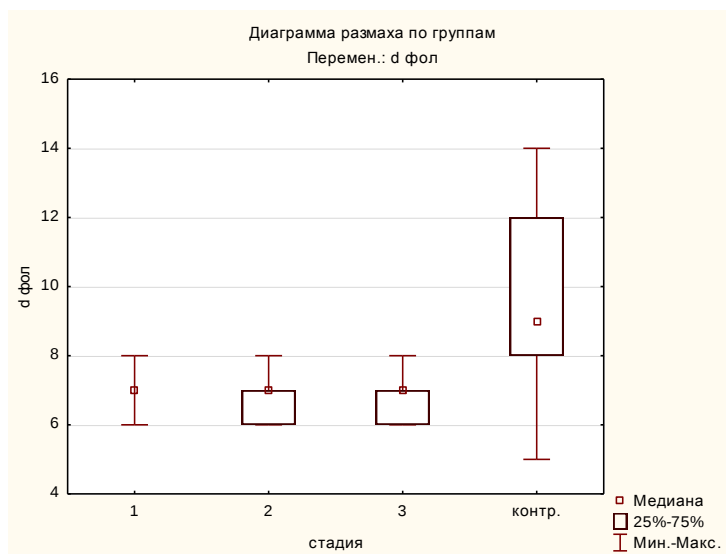


Рис. 27. Диаметр фолликулов левого яичника в группах по данным УЗИ

Выявлена статистически достоверная разница между количеством фолликулов у 2-4 группы ($p < 0,05$) и 3-4 группы ($p < 0,01$), что отображено на рис. 28.

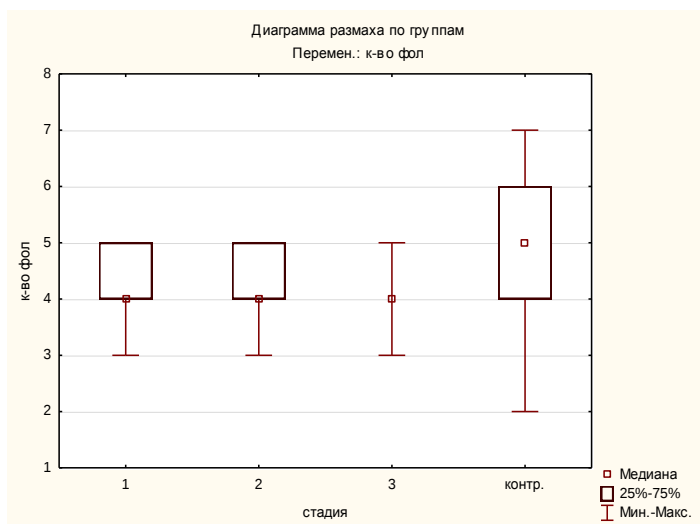


Рис. 28. Количество фолликулов левого яичника в группах по данным УЗИ

Проведенный анализ полученных данных по толщине эндометрия не выявил статистически достоверной разницы между пациентками с аденомиозом и пациентками группы сравнения (рис. 29).

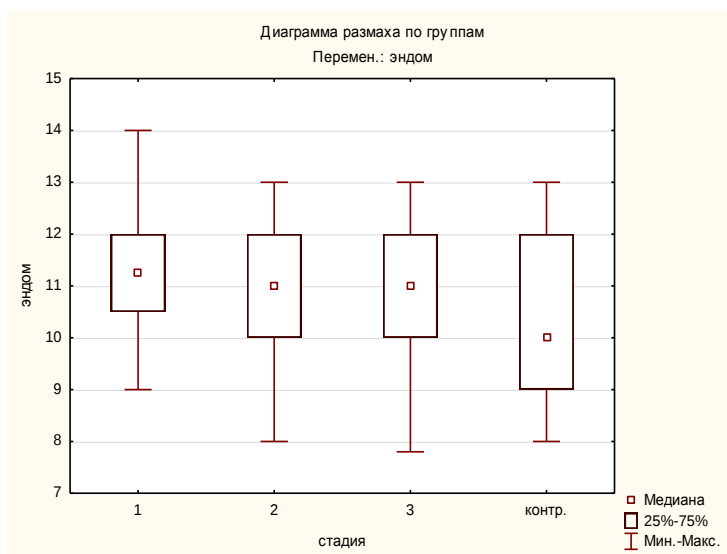


Рис. 29. Толщина эндометрия в группах по данным УЗИ

При помощи УЗИ нами проведено определение индексов резистентности (ИР). Определение ИР маточных артерий показало, что имеется статистически достоверная разница в показателях ИР в правой маточной артерии (ПМА) между пациентками с аденомиозом и группой

сравнения, при $p < 0,0001$. Статистически значимые отличия выявлены нами также в уровне показателя ИР в левой маточной артерии (ЛМА): $p < 0,0001$, что может служить признаком увеличения интенсивности артериального кровотока в матке. Похожая статистически достоверная разница выявлена в уровне ИР в аркуатных артериях (АА) у пациенток с аденомиозом в сравнении с 4 группой, $p < 0,0001$.

А вот между показателями ИР в радиальных артериях (РА) у пациенток с аденомиозом и группой сравнения статистически достоверной разницы не выявлено: $p > 0,05$ (рис. 30).

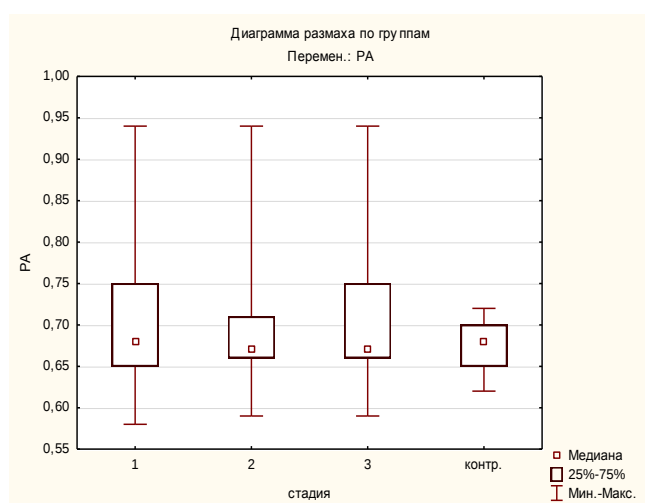


Рис. 30. ИР в радиальных артериях в группах по данным УЗИ

Статистически достоверные отличия между пациентками с аденомиозом и группой сравнения выявлены и при определении ИР в базальных артериях (БА): $p < 0,0001$ (рис. 31).

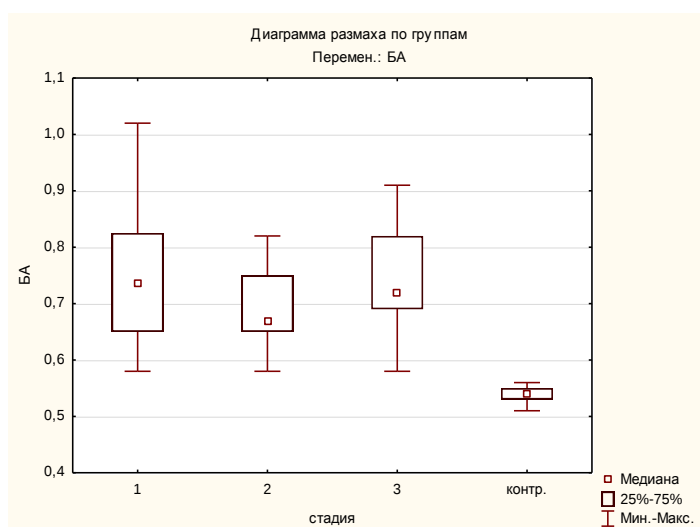


Рис. 31. ИР в базальных артериях в группах по данным УЗИ

Определение при проведении УЗИ индекса Хатля выявило, что между пациентками с аденомиозом и группой сравнения имеется статистически достоверная разница при $p < 0,0001$ (рис. 32).

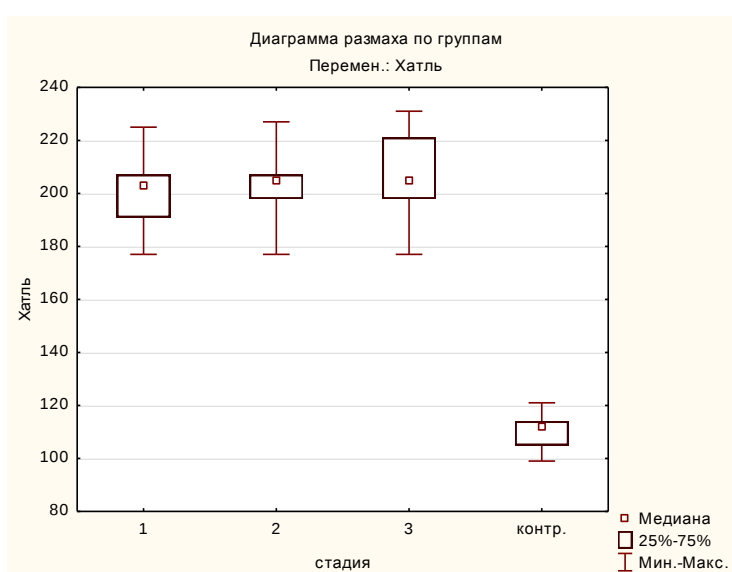


Рис. 32. Индекс Хатля в группах исследования по данным УЗИ

Таким образом, как видно из вышеизложенного, имеется статистически достоверная разница между показателями ИР сосудов матки (в маточных артериях, аркуатных и базальных артериях), индексом Хатля и некоторыми параметрами размеров матки, яичников, количеством фолликулов и т.д. (табл. 18).

Статистически достоверная разница исследуемых показателей, полученных при ультразвуковом исследовании, может быть использована для диагностики стадии распространения аденомиоза. Полученные данные могут быть использованы для создания математической модели прогнозирования стадий распространения аденомиоза, а сама прогнозная модель направлена на определение тактики терапии заболевания, ее качества и длительности.

Таблица 18. Ультразвуковые маркеры в группах исследования

Показатель	M±m, Me, [25-75%] 1 группа n=31	M±m, Me, [25-75%] 2 группа n=35	M±m, Me, [25-75%] 3 группа n=32	M±m, Me, [25-75%] 4 группа n=21
ИР ПМА	0,96±0,107 0,932 [0,89–0,98]	0,958±0,029 0,93 [0,89–0,99]	0,928±0,133 0,89 [0,89-0,99]	0,512±0,026 *,**,*** 0,52 [0,49-0,54]
ИР ЛМА	0,963±0,286 0,975 [0,95–0,98]	0,917±0,525 0,98 [0,96-0,99]	0,921±0,282 0,964 [0,95-0,98]	0,565±0,022 0,56 *,**,*** [0,55–0,59]
ИР АА	0,974±0,069 0,956 [0,94 – 0,97]	0,899±0,533 0,967 [0,94- 0,97]	0,902±0,049 0,91 [0,9-0,918]	0,652±0,014 0,65 *,**,*** [0,65–0,66]
ИР РА	0,7094±0,102 0,68 [0,65-0,75]	0,717±9,037 0,67 [0,66-0,71]	0,716±0,112 0,67 [0,66-0,75]	0,674±0,027 0,68 [0,65-0,7]

ИР БА	0,755±0,13 0,735 [0,65-0,825]	0,686±3,559 0,67 [0,65-0,75]	0,748±0,098 0,72 [0,69-0,82]	0,54±0,015 *,**,*** 0,54 [0,53-0,55]
Индекс Хатля	200,12±11,66 203,0 [191-207]	204,6±0,379 205,0 [198-207]	205,96±15,784 205,0 [198-221]	110,619±6,644 *,**,*** 112,0 [105-114]

* - $p^{1-4} < 0,0001$; ** - $p^{2-4} < 0,0001$; *** - $p^{3-4} < 0,0001$

Доступным и информативным методом диагностики аденомиоза является МРТ. Нами перед проведением операции было проведено МРТ, которое выявило статистически достоверную разницу в показателях толщины «переходной зоны»: между пациентками с аденомиозом и группой сравнения (прооперированные по поводу рецидивирующей гиперплазии эндометрия) имеется достоверная разница при $p < 0,0001$ (рис. 33, табл. 19).

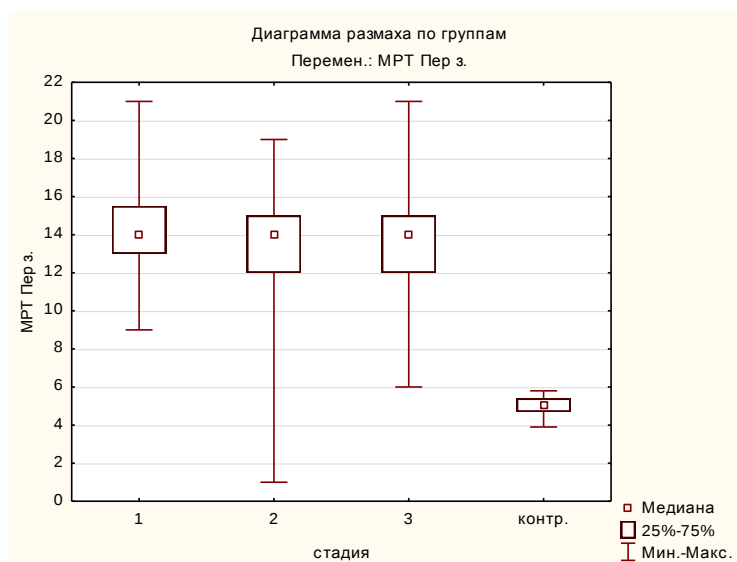


Рис. 33. Толщина «переходной зоны» в группах по данным УЗИ

Таблица 19 - Толщина «переходной зоны» в группах исследования

Показатель	M±m, Me, [25-75%] 1 группа n=31	M±m, Me, [25-75%] 2 группа n=35	M±m, Me, [25-75%] 3 группа n=32	M±m, Me, [25-75%] 4 группа n=21
Толщина «переходной зоны», мм	14,542±2,75 14,0 [13–15,5]	13,486±0,535 14,0 [12–15]	14,08±3,121 14,0 [12-15]	4,99±0,509 5,0 [4,7-5,4]

Таким образом, визуализационные методы (а именно, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография), полученные при этом результаты исследования ИР маточных сосудов, определение толщины переходной зоны, могут быть использованы для формирования математической модели по прогнозированию стадии аденомиоза.

3.5. Изменение биохимических показателей и показателей крови в группах исследования

Учитывая данные полученного нами патента [65] мы определяли в динамике уровень СА-125 на 2-3 и 7-9 дни МЦ с последующим подсчетом коэффициента активности эндометриоза (КАЭ). Уровень СА-125 на 2 день МЦ статистически достоверно отличался у пациенток с аденомиозом от группы сравнения: $p < 0,00001$ (рис. 34).

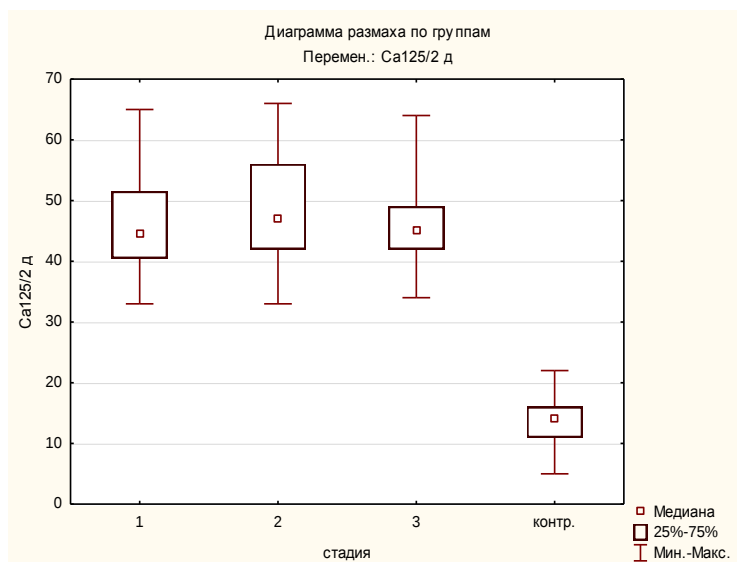


Рис. 34. Уровень СА-125 на 2-3 день МЦ в клинических группах

А вот показатели СА-125 на 7-9 дни МЦ не имели статистически достоверной разницы между пациентками с аденомиозом и группой сравнения (рис. 35).

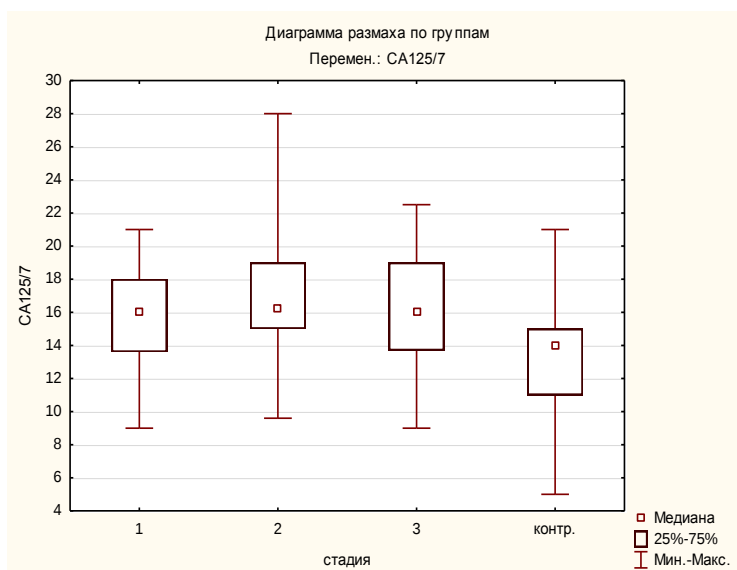


Рис. 35. Уровень СА-125 на 7-9 день МЦ в клинических группах

Расчетный показатель КАЭ достоверно отличался между пациентками первых трех групп и группой сравнения, что подчеркивает его специфичность для пациенток с аденомиозом (рис. 36), при $p < 0,00001$.

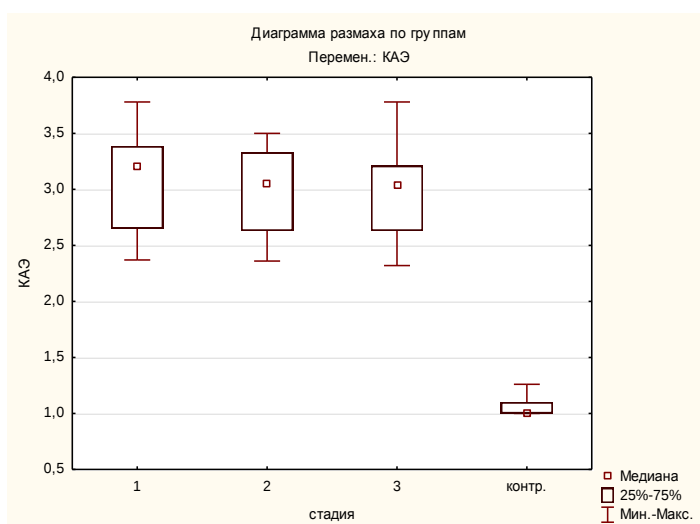


Рис. 36. Уровень КАЭ в клинических группах

Проведенный расчет показателя КАЭ продемонстрировал его достоверное отличие от группы сравнения у пациенток с аденомиозом. Показатели уровня СА-125 и расчетного показателя КАЭ представлены в табл. 20.

Таблица 20. Показатели уровня СА-125 и КАЭ в группах исследования

Показатель	М±m, Me, [25-75%] 1 группа n=31	М±m, Me, [25-75%] 2 группа n=35	М±m, Me, [25-75%] 3 группа n=32	М±m, Me, [25-75%] 4 группа n=21
СА-125, на 2-3 дни МЦ, ед/мл	45,708±8,524 44,5 [40,5-51,5]	47,514±0,676 47,0 [42-56]	46,04±7,536 45,0 [42-49]	13,381±4,295* 14,0 [11-16]
СА-125, на 7-9 дни МЦ, ед/мл	15,25±3,407 16,0 [13,6-18]	16,363±1,348 16,2 [15-19]	15,88±3,629 16,0 [13,7-19]	12,952±4,08 14,0 [11-15]
КАЭ	3,055±0,414 3,21 [2,65-3,385]	2,943±0,387 3,05 [2,63-3,33]	2,969±0,405 3,04 [2,63-3,21]	1,046±0,068* 1,0 [1-1,1]

$P^{1-4,2-4,3-4} < 0,00001$ - *

Согласно разработанным критериям [65] уровень КАЭ в группе сравнения находится в пределах нормы, что достоверно отличается от этого же показателя (КАЭ) у пациенток с установленным диагнозом аденомиоз, который подтвержден гистологически (рис. 36).

Учитывая, что аденомиоз является заболеванием, которое развивается на фоне нарушения иммунного гомеостаза, а источником первичных цитокинов являются лейкоциты крови [149; 198], нам показалось интересным выяснить имеется ли разница в показателях уровня лейкоцитов между пациентками с аденомиозом и группой сравнения. Оказалось, что имеется статистически достоверная разница между 1-4, 2-4 и 3-4 группами, при $p < 0,05$ (рис. 37), то есть между пациентками с подтвержденным диагнозом аденомиоз и пациентками у которых гистологически аденомиоз не верифицирован.

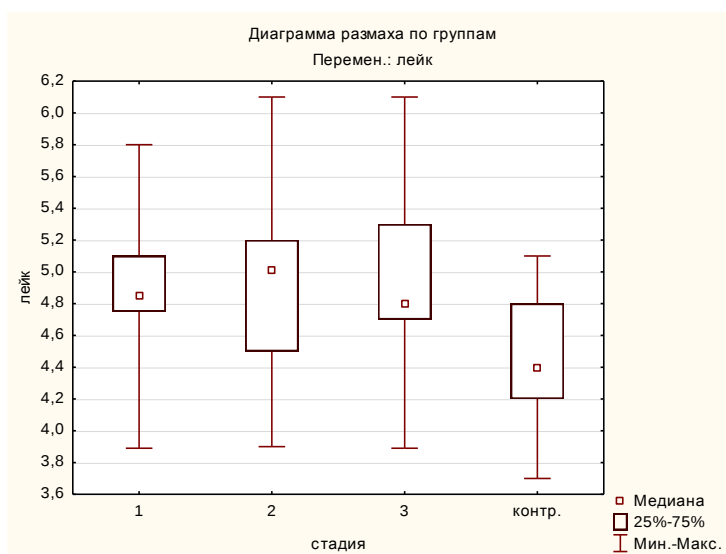


Рис. 37. Уровень лейкоцитов крови в группах исследования

А между показателями уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита среди пациенток всех четырех групп статистически достоверной разницы не выявлено (табл. 21, рис. 38-40), $p > 0,05$.

Таблица 21. Показатели анализа крови в группах

Показатель	M±m, Me, [25-75%] 1 группа n=31	M±m, Me, [25-75%] 2 группа n=35	M±m, Me, [25-75%] 3 группа n=32	M±m, Me, [25-75%] 4 группа n=21
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	4,908±0,4 4,85 [4,75-5,1]	4,855±1,232 5,01 [4,5-5,2]	5,002±0,621 4,8 [4,7-5,3]	4,462±0,452* 4,4 [4,2-4,8]
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,361±0,426 4,3 [4,15-4,6]	4,231±1,11 4,2 [3,9-4,6]	4,32±0,393 4,5 [3,9-4,7]	3,986±0,477 3,8 [3,7-4,2]
Гематокрит (%)	0,371±0,27 0,37 [0,355-0,38]	0,374±1,215 0,37 [0,35-0,39]	0,368±0,029 0,37 [0,34-0,38]	0,38±0,043 0,39 [0,34-0,41]
Гемоглобин (г/л)	121,79±6,87 119,0 [117-123,5]	124,82±0,609 124,0 [117-132]	123,96±6,334 125,0 [118-128]	123,04±9,59 122,0 [116-126]
Гомоцистеин (мкмоль/л)	8,063±3,69 7,25 [5,3-10,0]	10,029±0,631 9,6 [5,7-12,1]	7,864±3,157 7,6 [5-9]	9,29±3,69 9,5 [6,8-11,5]

$P^{1-4,2-4,3-4} < 0,05$ - *

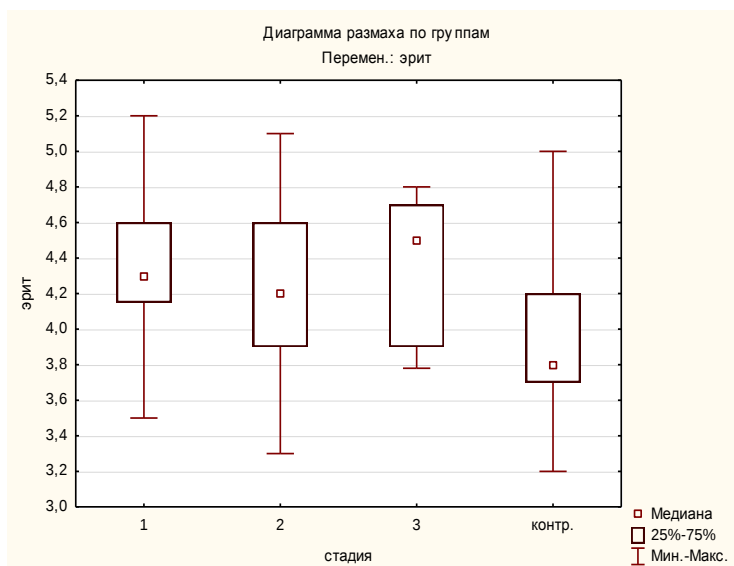


Рис. 38. Уровень эритроцитов крови в группах исследования

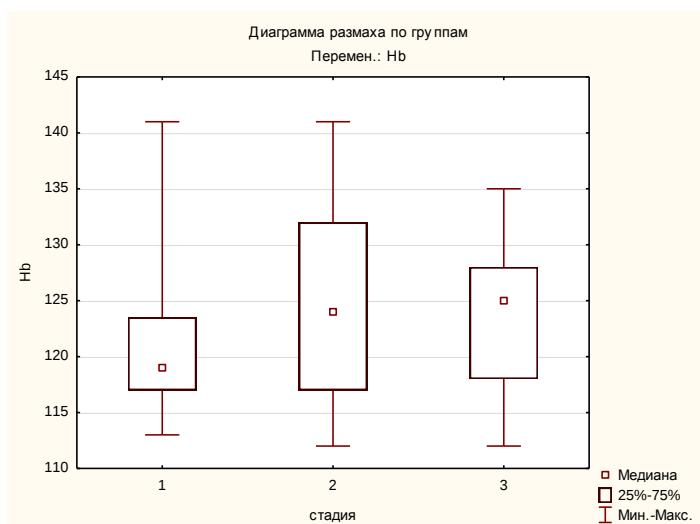


Рис. 39. Уровень гемоглобина крови в группах больных аденомиозом

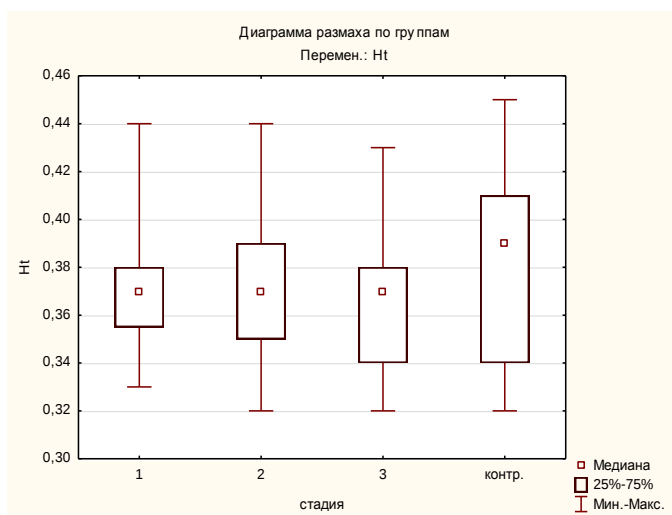


Рис. 40. Уровень гематокрита крови в группах исследования

Оказалось, что уровень гомоцистеина также не отличался между группами, что отображено на рис. 41. Определение гомоцистеина является важным для нас в связи с тем, что аденомиоз сам по себе ведет к усилению оксидативного стресса и повышает риски ишемической болезни сердца, что было продемонстрировано в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании здоровья медсестер (Nurses' Health Study II) [129].

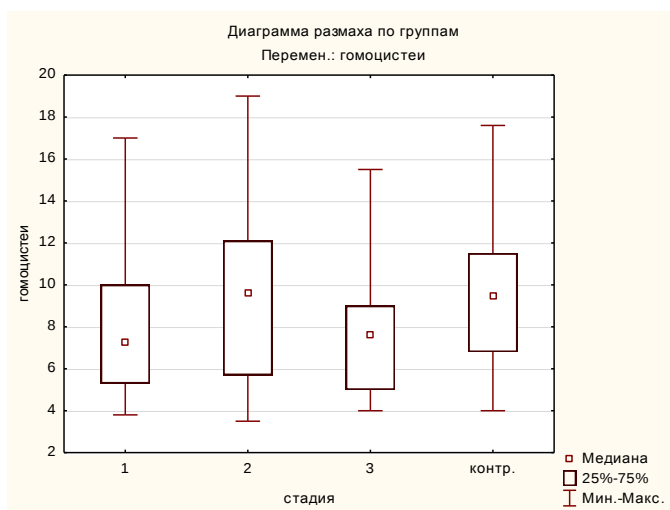


Рис. 41. Уровень гомоцистеина в группах исследования

Таким образом, характерным для пациенток с аденомиозом является изменение уровня СА-125, определяемого в дни менструации, и рассчитанный КАЭ. Имеющаяся статистически достоверная разница в уровне лейкоцитов крови, как маркера иммунных нарушений, также может быть использована для прогностной математической модели определения стадий аденомиоза.

3.5. Определение генов детоксикации ксенобиотиков.

Определение отдельных аллельных вариантов генов и их взаимодействие со степенью распространения заболеваний, в том числе и аденомиоза, получило широкое распространение. Воздействие патологического процесса на макроорганизм, особенности ответной реакции, преобладание процессов детоксикации при исследовании различных заболеваний занимают одно из ведущих мест в научном поиске патогенетических механизмов развития аденомиоза. Реакции детоксикации

ксенобиотиков делятся на две группы: химическая модификация и ковалентная конъюгация. Вторая фаза способствует выведению ксенобиотиков из организма [116]. Эти процессы осуществляются за счет различных ферментов, что определяет эффективность детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Следовательно, изучение системы глутатионтрансфераз – важной антиоксидантной системы – способствует определению возможного образования и накопления активных форм кислорода. Механизмы детоксикации предотвращают повреждение ДНК. Полиморфизм *GSTM1* (глутатион S-трансфераза M1) и *GSTT1* (глутатион S-трансфераза T1) обусловлен двумя аллелями: функционально активной и не активной (нулевой). Нами были изучены данные показатели у пациенток с аденомиозом и в группе контроля.

Распределение полиморфизма *GSTM1* (глутатион S-трансфераза M1) и *GSTT1* (глутатион S-трансфераза T1) в группах представлено в табл. 22.

Таблица 22. Уровень *GSTM1* и *GSTT1* в группах исследования

Показатель	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
<i>GSTM1</i> +	17/54,84	17/48,57	16/50,0	5/23,8
<i>GSTM1</i> 0	7/22,58	18/51,43	9/28,13	16/76,19
<i>GSTT1</i> +	9/29,03	20/57,14	10/31,25	4/19,05
<i>GSTT1</i> 0	15/48,39	15/42,86	15/46,88	17/80,95
<i>GSTT1/GSTM1</i> +/+	8/25,81	12/34,29	9/28,13	0/0
<i>GSTT1/GSTM1</i> +/0	1/3,23	8/22,86	1/3,13	4/19,05
<i>GSTT1/GSTM1</i> 0/+	9/29,03	5/14,29	7/21,88	5/23,8
<i>GSTT1/GSTM1</i> 0/0	6/19,35	10/28,57	8/25,0	12/57,14

На рис. 42 отображена частота встречаемости в клинических группах *GSTM1* и *GSTT1*.

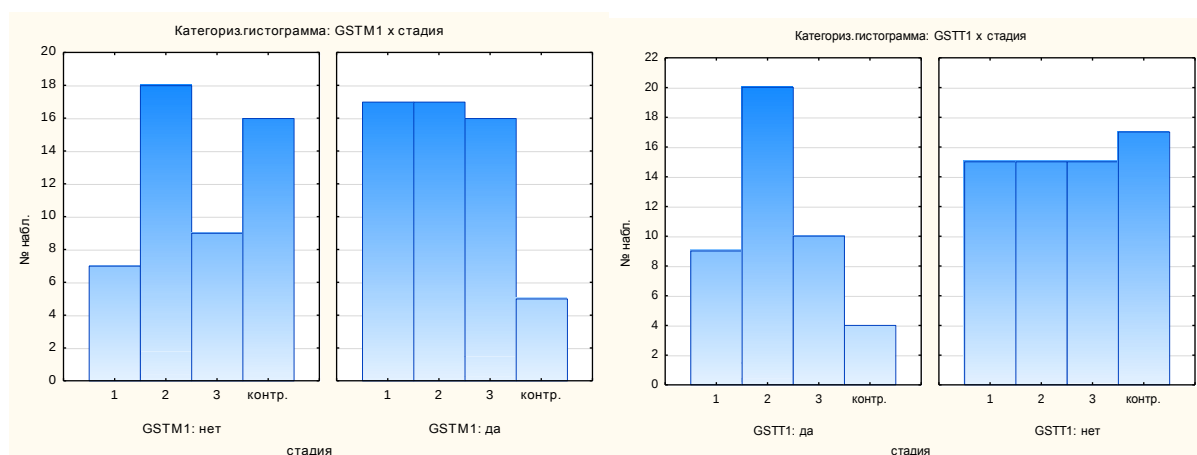


Рис. 42. Частота встречаемости *GSTM1* и *GSTT1* в группах исследования

При статистическом анализе наличия *GSTM1* в группах выявлена умеренная статистически значимая взаимосвязь: уровень среди пациенток с аденомиозом при всех стадиях его распространения был одинаковым и составил 54,84-48,57-50,0% соответственно в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах. При этом в контрольной группе *GSTM1* был выявлен только у 23,8% ($p < 0,05$). Уровень *GSTT1* был наиболее высоким при 2 стадии распространения аденомиоза – 57,14% с отличием от 3 группы (31,25%) и 1 группы (29,03%), которые соответствуют стадии распространения аденомиоза. При этом в группе сравнения этот показатель был 19,05%. И в этом случае показатели при аденомиозе достоверно отличались от показателей в группе сравнения ($p < 0,05$). Таким образом, сравнение распределения частот аллелей по генам *GSTM1* и *GSTT1* показало наличие статистически значимых различий между группами пациенток с аденомиозом и группой сравнения. В 1 и 3 клинических группах преобладает *GSTM1* (+) генотип (54,84% и 50,0% соответственно) над *GSTT1* (+) генотипом (29,03% и 31,25% соответственно). Во 2 группе (2 стадия распространения аденомиоза), наоборот, преобладает *GSTT1* (+) генотип (57,14%) над *GSTM1* (+) генотипом (48,57%). Мы видим,

что наиболее распространенным генотипом среди пациенток с аденомиозом является генотип *GSTM1* (+).

Анализ сочетания *GSTT1* и *GSTM1* показал, что чаще всего в группах исследования встречалось сочетание *GSTT1/GSTM1* (+/+): чаще во 2-ой группе (34,29%). Но и в 3-ей группе уровень *GSTT1/GSTM1* (+/+) составил 28,13%, а в 1 группе – 25,81%, что статистически отличается от показателя 4 группы, который характеризуется отсутствием в группе сравнения сочетания *GSTT1/GSTM1* (+/+). На втором месте находится отсутствие сочетания *GSTT1/GSTM1* (0/0): чаще также во 2-ой группе (28,57%). В 1 и 3-ей группах данный показатель несколько ниже, но статистически достоверной разницы не выявлено: соответственно 19,35% и 25,0%. Наиболее высоким сочетание *GSTT1/GSTM1* (0/0) оказалось в группе сравнения (57,14%). А вот сочетание *GSTT1/GSTM1* (0/+) встречалось чаще в 1-ой (29,03%) и 3-ей (21,89%) группах. При этом в 4 группе данный показатель был выше (23,8%), чем среди пациенток 2-ой (14,29%) и 3-ей (21,89%) групп, но ниже, чем в 1 группе (29,03%). А сочетание *GSTT1/GSTM1* (+/0) чаще выявлено у пациенток 2-ой группы (22,86%) и в группе сравнения (19,05%).

Делеции генов *GSTT1* и *GSTM1* могут быть использованы для оценки индивидуального риска развития аденомиоза, а также для его прогноза. Таким образом, наличие генов предрасполагает к развитию мультифакториальных заболеваний. Преобладание сочетаний *GSTT1/GSTM1* (+/+) выявлено у 29 пациенток с аденомиозом (29,59%), *GSTT1/GSTM1* (0/+) – у 21 пациентки с аденомиозом (21,43%) и *GSTT1/GSTM1* (+/0) - у 10 пациенток (10,2%) среди больных аденомиозом. В 4 группе сравнения эти показатели были соответственно 0%-23,8%-19,05%. Отсутствие в группе сравнения сочетания *GSTT1/GSTM1* (+/+) и высокие показатели данного сочетания в группе пациенток с аденомиозом (29,59%), может быть связано с изменением активности детоксикации, что способствует распространению аденомиоза за счет повреждения антиоксидантной системы и уменьшения активности ферментов систем биотрансформации. При формировании

данных генотипов снижается степень обезвреживания токсичных метаболитов. Возможно, что определение сочетания данных генотипов может быть использовано при определении стадии тяжести аденомиоза в комплексе с другими факторами риска.

Проведенный анализ ранговых корреляций Спирмена определил $R = -0,151$ для *GSTT1* и $R = -0,049$ для *GSTM1* в зависимости от степени распространения аденомиоза.

3.6. Гистероскопические и кольпоскопические особенности у пациенток с аденомиозом.

В настоящее время не так много работ, которые были бы посвящены состоянию шейки матки при аденомиозе. Это обусловлено в том числе и тем, что в патологический процесс при аденомиозе вовлекаются эндометриальная, мышечная ткани, соединительно-тканые компоненты. Все это ведет к поражению эпителиальной ткани шейки матки [54]. Патологические процессы на шейке матки встречаются при гинекологических заболеваниях достаточно часто: так при сочетании миомы матки, аденомиоза и гиперпластических процессов эндометрия заболевания шейки матки выявляются у 23-37% [5; 17; 18; 36; 59]. Диагностическими критериями для установления патологии шейки матки служит кольпоскопия, которую мы проводили всем пациенткам, включая группу сравнения. Кроме кольпоскопии у всех была проведена оценка мазков на онкоцитологию. При этом в мазках на онкоцитологию патологии не выявлено.

При проведении расширенной кольпоскопии (обработка слизистой шейки матки 3% раствором уксусной кислоты) у подавляющего большинства пациенток с аденомиозом выявлено усиление субэпителиальной сосудистой сети, которая в основном определялась по задней губе шейки матки. При этом патологии сосудистого рисунка нами выявлено не было, что

подтвердило ранее полученные данные И.Ю. Червонной (2012) [75]. Данные по наличию субэпителиальных поражений представлены в табл. 23.

Таблица 23. Частота определения субэпителиальных поражений шейки матки в клинических группах

Кольпоскопический показатель	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21 (абс/%)
Наличие субэпителиальных поражений	18/58,06	19/54,29	19/59,38	0/0
Отсутствие субэпителиальных поражений	13/41,94	16/45,71	13/40,62	21/100

Анализ представленных в табл. 23 данных показал, что наличие субэпителиальных поражений шейки матки является характерным для аденомиоза и отсутствует в группе сравнения. Таким образом, данный кольпоскопический признак можно считать патогномоничным для постановки диагноза аденомиоз. Частота его встречаемости по группам (1-3 группы) и среди всех пациенток с аденомиозом в целом достоверно выше (56 пациенток - 57,14%), чем его отсутствие ($p < 0,05$). Таким образом, так как уровни значимости p критериев Хи-квадрат меньше чем 0,05; статистики (Фи, коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера V), характеризующие степень взаимосвязи принимают значения большие чем 0,25; то между качественными переменными (строками и столбцами таблицы, т.е. группой больных и показателем) есть умеренная, статистически значимая взаимосвязь. Взаимосвязь проявляется в наличии относительных частот «наличие» и «отсутствие», ($p < 0,0001$). Проведенный анализ ранговых корреляций Спирмена выявил, что зависимость наличия субэпителиальных поражений шейки матки и степени распространения аденомиоза имеет коэффициент корреляции - $R = 0,018$.

Таблица 24. Частота наличия признаков аденомиоза при гистероскопии

Признак гистероскопии	1 группа n=31 (абс/%)	2 группа n=35 (абс/%)	3 группа n=32 (абс/%)	4 группа n=21(абс/%)
Эндометриоидные “глазки” не кровоточащие	23/74,19	24/68,57	20/62,5	0/0
Эндометриоидные “глазки” кровоточащие	9/29,03	19/54,29	22/68,75	0/0
Неровный рельеф стенок	8/25,8	18/51,43	25/78,13	0/0
Разволокненная мышечная ткань	4/12,9	12/34,29	11/34,38	0/0
Выбухания ткани различной величины	16/51,61	17/48,57	19/59,38	0/0
Выбухания ткани различной величины с открытыми или закрытыми эндометриоидными ходами	10/32,26	13/37,14	15/46,88	0/0
Темно-красные участки эндометрия	22/70,97	30/85,71	29/90,63	0/0
Дефекты эндометрия	1/3,23	9/25,71	6/18,75	0/0
Гиперваскуляризация	23/74,19	29/82,86	27/84,38	0/0
Расширенные сосуды	21/67,74	32/91,43	30/93,75	0/0

В стандарты постановки диагноза «аденомиоз» входит гистероскопия, которую мы проводили всем пациенткам перед операцией. Симптомы наличия признаков отображены в табл. 24.

Проведенный анализ всех полученных при гистероскопии признаков показал, что так как уровни значимости p критериев Хи-квадрат меньше, чем 0,05; статистики (Фи, коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера V), характеризующие степень взаимосвязи принимают значения большие чем 0,25; следовательно между качественными переменными (группой больных и показателем) есть умеренная, статистически значимая взаимосвязь. Это касается следующих признаков: эндометриоидные «глазки» не кровоточащие ($p < 0,0001$); неровный рельеф стенок ($p < 0,001$). Умеренная, близкая к сильной, статистически значимая взаимосвязь определяется между качественными переменными (группой пациенток с аденомиозом и показателем): эндометриоидные «глазки» кровоточащие ($p < 0,00001$). Между группой пациенток с аденомиозом и гистероскопическими показателями (разволокненная мышечная ткань, выбухания ткани различной величины с открытыми или закрытыми эндометриоидными ходами, дефекты эндометрия) есть слабая статистически значимая взаимосвязь ($p < 0,05$).

Остальные гистероскопические признаки не имеют доказанной связи со стадией распространения аденомиоза ($p > 0,05$). Однако, если мы оценим их (признаки) частоту среди всех пациенток с аденомиозом, то получим следующую картину (табл. 25).

Чувствительность критерия (Se), получаемого во время проведения гистероскопии, мы можем определить по формуле: $Se = (Tp/D) \times 100\%$, где Tp – истинно положительные результаты исследования; D - количество всех заболевших. Или по формуле: $Se = (Tp / (Tp + Fn)) \times 100\%$, где Tp – истинно положительные результаты исследования; Fn – ложно-отрицательные результаты. Se для расширенных сосудов при гистероскопии - 95,18% (истинно положительные 79 результатов и ложно-отрицательные 4 результата); для гиперваскуляризации - 94,94% (истинно положительные 75

результатов и ложно-отрицательные 4 результата); для темно-красных участков эндометрия – 93,83% (истинно положительные 76 результатов и ложно-отрицательные 5 результатов); не кровоточащие эндометриоидные глазки – 89,55% (истинно положительные 60 результатов и ложно-отрицательные 7 результатов).

Таблица 25. Частота гистероскопических признаков у пациенток с аденомиозом

Признак гистероскопии	Пациенты с аденомиозом, n=98	
	абс	%
Эндометриоидные “глазки” не кровоточащие	67	68,37
Эндометриоидные “глазки” кровоточащие	50	51,02
Неровный рельеф стенок	51	52,04
Разволокненная мышечная ткань	27	27,55
Выбухания ткани различной величины	52	53,06
Выбухания ткани различной величины с открытыми или закрытыми эндометриоидными ходами	38	38,78
Темно-красные участки эндометрия	81	82,65
Дефекты эндометрия	16	16,33
Гиперваскуляризация	79	80,61
Расширенные сосуды	83	84,69

Таким образом, основополагающими критериями постановки диагноза при аденомиозе во время гистероскопии являются расширенные сосуды, наличие темно-красных участков эндометрия, гиперваскуляризация, не

кровоотчащие эндометриоидные глазки, что отражено в исследованиях А.Р. Жигаленко и соавт. (2017) [30]. Проведенный нами анализ показал, что ранговые корреляции Спирмена для эндометриоидных «глазков» кровоотчащих $R = -0,545$; эндометриоидных «глазков» не кровоотчащих $R = 0,456$; для такого показателя, как неровный рельеф стенок $R = -0,358$; разволокненная мышечная ткань $R = -0,222$; выбухания ткани различной величины с открытыми или закрытыми эндометриоидными ходами $R = 0,202$; дефекты эндометрия $R = -0,190$.

Таким образом имеется корреляция между данными гистероскопии и стадией аденомиоза: наиболее сильная отрицательная для кровоотчащих эндометриоидных «глазков» и положительная для не кровоотчащих эндометриоидных «глазков», которые могут быть использованы для построения математической прогнозной модели.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ВНЕДРЕНИЕ ЕЕ В ПРАКТИКУ, ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ.

4.1. Математическая модель прогнозирования стадии аденомиоза.

Проведена выборка из полностью обследованных больных с аденомиозом путем непараметрического корреляционного анализа, выбрано 84 пациентки, которые на то время были полностью обследованы, проперированы и был получен гистологический анализ. Это позволило выявить показатели, которые взаимосвязаны со степенью распространения заболевания: 1. дисменорея (баллы), 2. тазовая боль, беспокоящая вне менструации (баллы), 3. длительность менструального цикла (МЦ) в днях, 4. длина и 5. передне-задний размер тела матки в мм, 6. число фолликулов в яичнике, 7. индекс резистентности левой маточной артерии (ЛМА), 8. видимые при проведении гистероскопии расположенные в полости матки кровоточащие эндометриоидные гетеротопии, 9. не кровоточащие гетеротопии, 10. дефекты эндометрия и 11. выбухания эндометрия. Первые 7 показателей являются количественными, последующие 4 – качественные, принимающие значения *да, нет*. Больные в группах по стадии выраженности тяжести заболевания (1, 2, 3 стадии), были представлены соответственно в количестве 24, 35 и 25 пациенток. Стадия тяжести аденомиоза была установлена в послеоперационном периоде после гистологического исследования макропрепарата. Наличие взаимосвязей позволило решить задачу прогнозирования стадий заболевания по клиническим результатам обследования больных статистическим методом *деревья классификации*.

В пакете *STATISTICA* [74] реализованы методы построения бинарных (двоичных) деревьев классификации, предполагающие ветвление по одному показателю (предиктору). Структура метода такова, что пользователь имеет возможность по управляемым параметрам строить деревья приемлемой сложности, добиваясь минимальных ошибок классификации.

Методом ветвления при пользовательских ценах ошибок классификации, заданных табл. 26, удалось построить приемлемое дерево классификации, в котором достигнут компромисс между сложностью дерева и количеством ошибочных классификаций. Смысл цен ошибочных классификаций достаточно прост: цена выше, если больные ошибочно классифицируются по 2 удаленным классам 1 и 3; цена – ниже, если больные ошибочно классифицируются по двум соседним классам 1 и 2, 2 и 3.

Таблица 26. Матрица цен ошибок классификации

Класс	Предсказанные (строки) и наблюдаемые (столбцы)		
	Класс 1	Класс 2	Класс 3
1		10,000	15,000
2	10,000		10,000
3	15,000	10,000	

Граф дерева классификации представлен на рис. 43. Вершины (узлы) дерева изображены в виде прямоугольников. Номер узла написан в левом верхнем углу прямоугольника, над которым указано количество больных, отнесенных методом к этому узлу. Внутри каждой вершины графа дерева изображены столбчатые диаграммы, представляющие классы (группы) больных с соответствующей степенью распространения заболевания. Терминальные вершины дерева, из которых дальнейшее ветвление невозможно отмечены красным цветом.

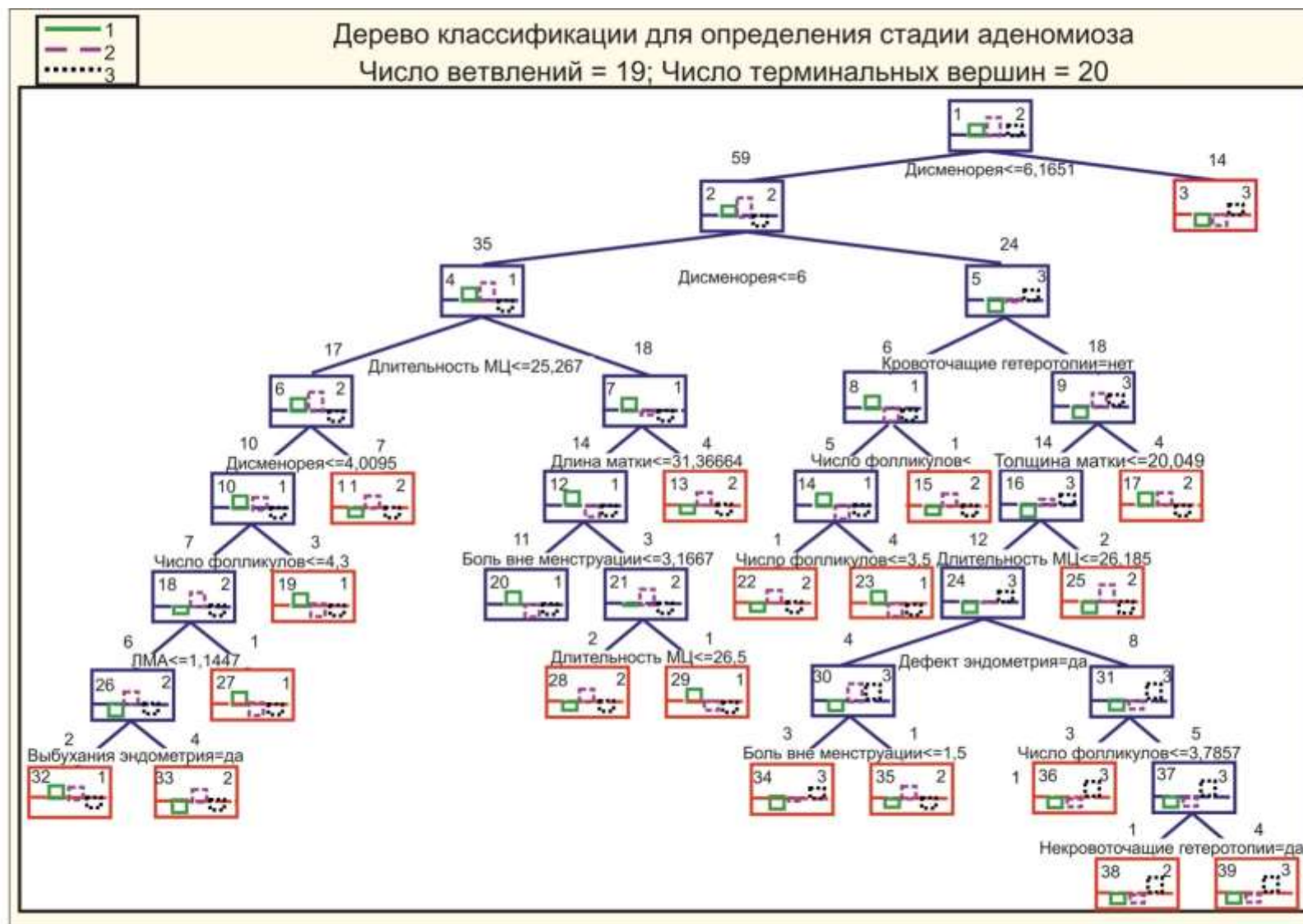


Рис. 43. Дерево классификации стадий заболевания

Для оценки адекватности модели из обучающей выборки случайным образом была выделена тестовая выборка, состоящая из 3 больных 1 степени распространения аденомиоза, трех больных 3 степени распространения и 5 больных 2 степени распространения аденомиоза. Об адекватности построенной модели классификации можно судить по количеству ошибочно классифицированных больных обучающей и тестовой выборок деревом. Из табл. 27 следует, что все больные 1 степени распространения (24 пациентки) и 25 больных 3 степени классифицированы деревом верно; из 35 больных 2 степени неверно классифицированы как больные стадий 1 и 3 соответственно 1 и 2 человека. Анализ показал (табл. 27), что 1 больной из 3 тестовой выборки 1 степени ошибочно отнесен ко 2 степени; 4 больные 2 степени ошибочно отнесены к 3 степени, но, нет ошибочных классификаций больных 3 степени.

Таблица 27 - Ошибки классификации на тестовой выборке

Класс	Предсказанные (строки) и наблюдаемые (столбцы)		
	Степень 1	Степень 2	Степень 3
1		4	0
2	1		0
3	0	2	

Метод позволяет определить значимость предикторов в модели классификации. В табл. 28 отображены ранги значимости в баллах.

Таблица 28. Ранги значимости предикторов модели

Переменная	0 = низкая значимость; 100 = высокая
	Ранг (баллы)
<i>дисменорея</i>	100
<i>кровоточащие гетеротопии</i>	85
<i>длина матки</i>	78
<i>некровоточащие гетеротопии</i>	74
<i>длительность МЦ</i>	61
<i>дефекты эндометрия</i>	49
<i>Передне-задний размер матки</i>	41
<i>число фолликулов</i>	38
<i>боль вне менструации</i>	35
<i>ЛМА</i>	35
<i>выбухание эндометрия</i>	24

По дереву, изображенному на рис. 42, легко составить алгоритм классификации (Приложение 1).

Для того, чтобы автоматизировать работу алгоритма на языке *Visual Basic* (VB) была написана программа с простым интерфейсом, не требующим от пользователя знаний компьютерных технологий анализа данных. Окно программы представлено на рис. 44. Достаточно ввести данные больной в соответствующие поля окна.

Введите данные о пациентке		
Дисменорея	5	☒ Выбухания эндометрия
Длительность МЦ	27	☐ Дефекты эндометрия
Количество фолликулов	4	☒ Кровоточащие гетеротопии
Боль вне менструации	4	☐ Некровоточащие гетеротопии
Длина матки	25	
Толщина матки	20	
ЛМА	0.87	

Продолжить

Рис. 44. Окно ввода данных

Если щелкнуть по кнопке *Продолжить*, появится окно (рис. 45) с результатами прогнозирования возможной стадии заболевания.

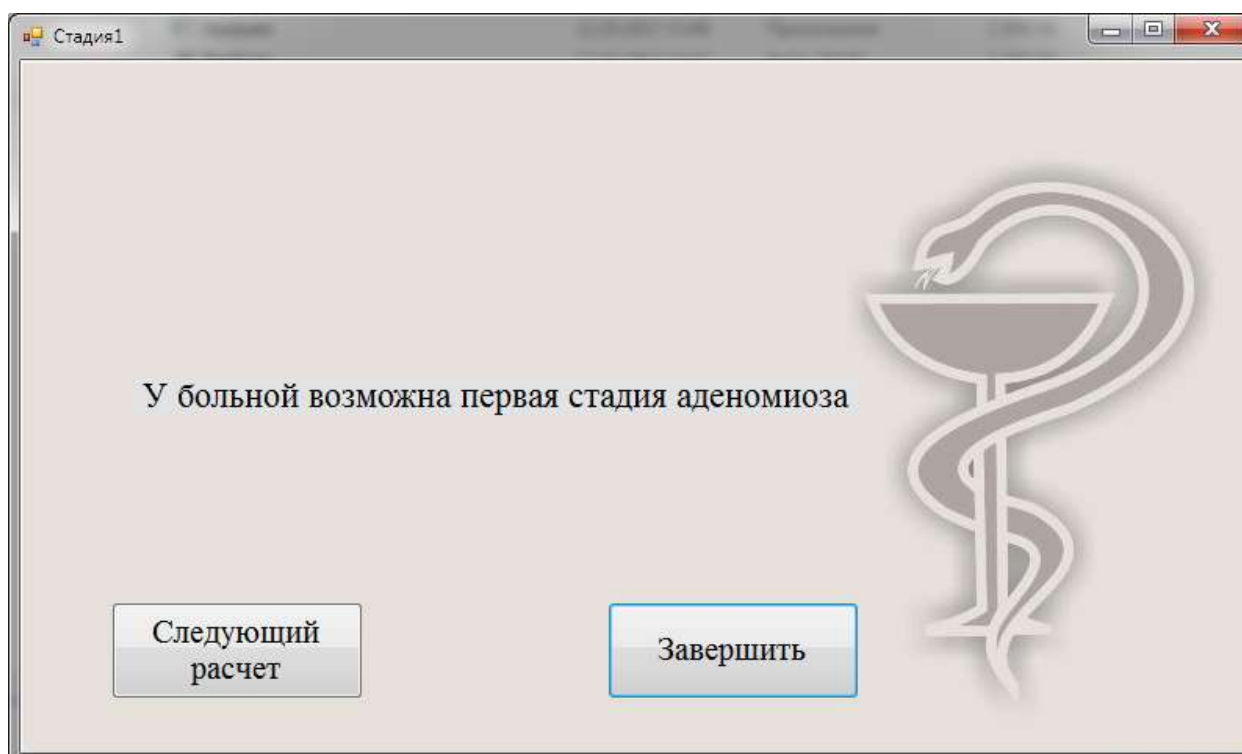


Рис. 45. Окно результатов прогнозирования

Кроме представленной математической модели прогнозирования путем построения дерева классификации, нами также рассмотрено применение эвристической процедуры *нейронные сети* для прогнозирования по лабораторно-клиническим показателям стадии аденомиоза, разработано программное приложение, которое позволяет предсказать стадию аденомиоза, не прибегая к гистерэктомии.

По выборке из 84 больных, страдающих аденомиозом, посредством коэффициента ранговой корреляции Спирмена были выявлены показатели, имеющие статистически значимые слабые или умеренные корреляционные взаимосвязи с показателем, обозначающим стадию заболевания (табл. 29). Первые 5 показателей – количественные, остальные 6 – качественные, принимающие значения *да*, *нет*. Больные в группах по степени выраженности аденомиоза были представлены 3 группами соответственно в количестве 24, 35 и 25 пациенток. Стадии заболевания были установлены при помощи проведенного в послеоперационном периоде гистологического исследования. Наличие корреляционных связей позволило решить задачу

прогнозирования стадий заболевания по клиническим результатам обследования больных аденомиозом нейронными сетями.

Таблица 29. Ранговые корреляции Спирмена

Показатели	Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$
	Стадия
Дисменорея	0,729
Длительность менструального цикла	-0,207
Длина матки	0,383
Передне-задний размер матки	-0,204
Число фолликулов	-0,219
Некровоточащие гетеротопии	0,457
Кровоточащие гетеротопии	-0,546
Неровный рельеф слизистой полости матки	-0,359
Разволокненные мышцы	-0,223
Опущение стенок влагалища и матки	0,327
Острая респираторно-вирусная инфекция	-0,292

Нейронные сети – обучающиеся эвристические системы, имитирующие посредством математической нелинейной модели искусственного нейрона деятельность живых нейронных сетей [49]. Процесс идентификации значений весовых коэффициентов называется обучением сети, который основан на использовании обучающей выборки: данных о пациентах и их стадиях заболевания. Для увеличения надежности прогностических результатов целесообразно строить нейронную сеть предварительно разбив выборку на 3 части: обучающую, контрольную и тестовую выборки. Поэтому больные были программой разделены на 3 группы: обучающую, контрольную и тестовую.

Программой было сгенерировано более 50 сетей. Для выбора лучшей сети анализировали параметры 5 лучших сетей (Приложение 2).

Суммарная цена ошибок классификации для модели нейронной сети вычисляется, как сумма произведений цен ошибок на соответствующее количество классифицированных пациентов. Для модели под номером 3 она составила 4, а для модели 4 – 3,5. Таким образом, суммарная цена ошибок классификации для модели 3 превысила суммарную цену ошибок нейронной

сети 4, поэтому для дальнейшего анализа была выбрана сеть под номером 4 – MLP 17-10-3 (Приложение 2), топология которой представлена на рис. 46.

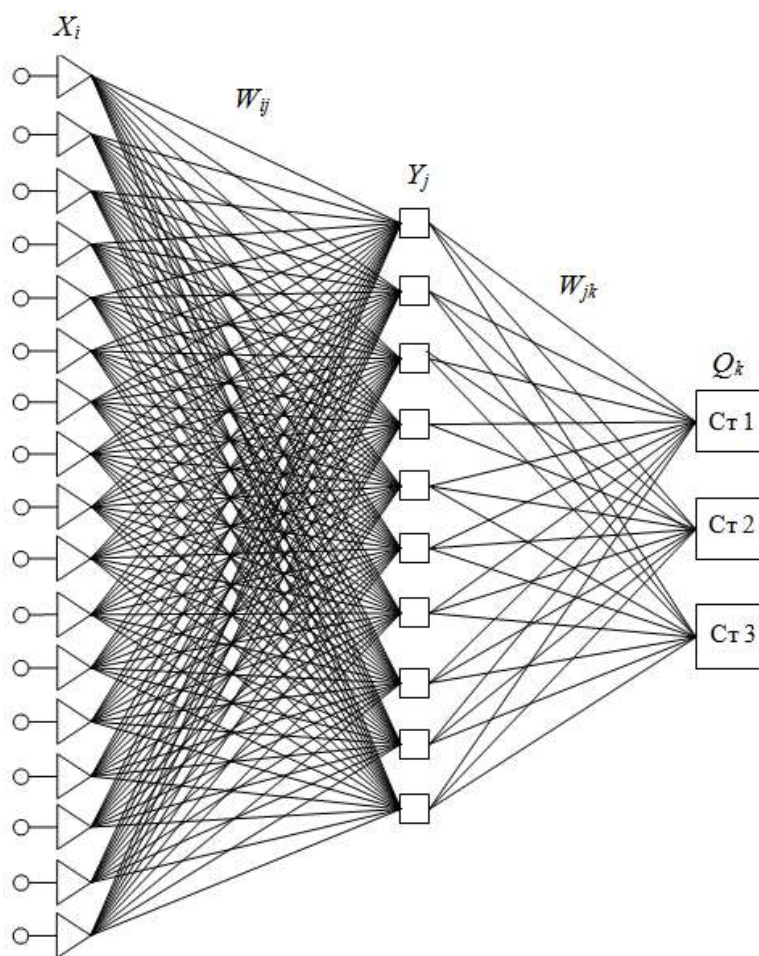


Рис. 46. Топология нейронной сети MLP 17-10-3

Число слоев в сети 3, промежуточный слой Y_j содержит 10 элементов ($j = 10$). На первом слое X_i ($i = 17$) – 17 нейронов, соответствующих входным показателям. Первые 5 показателей – количественные, им соответствует 5 первых нейронов входного слоя X_i . Остальные 6 показателей – качественные, принимающие значения *да*, *нет*, им соответствует 12 нейронов. На последнем слое Q_k , ($k = 3$) – 3 нейрона, которые соответствуют трем стадиям заболевания.

В обучающей выборке 95,588% больных верно классифицированы. При этом все больные стадии 3 классифицированы верно, 89,474% стадии 1 и 96,551% стадии 2 также классифицированы, верно. Следует обратить внимание на то, что все ошибочные классификации были между смежными

стадиями. Возможно, это связано не с недостатком нейронных сетей, а с тем, что больные пребывают в состояниях классифицируемых, как промежуточные стадии заболевания.

Учитывая, что доли правильно классифицированных больных в обучающей, контрольной и тестовой выборке приняли высокие значения (%) – 95,588%; 75%; 100%, мы можем считать сеть приемлемой для решения задачи прогнозирования стадии заболевания у больных, страдающих аденомиозом. Если бы во всех выборках доли верно классифицированных больных достигли 100%, то сеть была бы переобученной, это означает, что при наличии ошибочных классификаций в анализируемой совокупности больных, нейронная сеть также ошибочно бы их классифицировала.

После анализа прогностической способности сетей и выбора наилучшей модели был создан программный модуль в среде программирования *Visual Basic for Applications (VBA)*, позволивший автоматизировать процесс классификации нового больного при помощи выбранной обученной сети. Полученные в процессе обучения параметры сети – ее топология и значения весов позволили сделать программный продукт автономным, функционирующим независимо от наличия дорогостоящего программного обеспечения.

Стартовым окном программы является окно ввода данных пациента (рис. 47): 5 количественных и 6 качественных показателей, используемых в качестве входных значений нейронной сети.

Прогнозирование стадии аденомиоза

Дисменорея	8	Некровоточащие гетеротопии (эндометриоидные очаги)	да
Длительность менструального цикла, дней	25	Кровоточащие гетеротопии (эндометриоидные очаги)	да
Длина тела матки, мм	31	Неровный рельеф слизистой полости матки	да
Толщина тела матки, мм	20	Разволокненные мышцы	да
Число фолликулов в яичнике	5	Опущение стенок влагалища и матки	да
		Острая респираторно-вирусная инфекция	да

Сделать прогноз

Рис. 47. Окно ввода данных пациента

На рис. 48 отображено окно вывода результата классификации пациента по значениям показателей, которые были введены в программу на предыдущем этапе.

Результаты прогноза

Наиболее вероятно, что у больного стадия 3

OK

Рис. 48. Окно вывода результатов прогноза

Результатом прогнозирования при помощи выбранной сети MLP 17-10-3 является возможная принадлежность пациента к 3 стадии аденомиоза.

Несомненно, применение современных средств анализа данных, реализованных в виде статистических пакетов, открывает самые широкие возможности решения задач прогнозирования принадлежности больных к определенным классам по совокупности клинических показателей. Создание по разработанным алгоритмам программных приложений автоматизирует

процедуру классификации и делает возможным их использование медицинским персоналом, не имеющим специализированной подготовки в области анализа данных. Подобные приложения могут лечь в основу различных систем поддержки принятия врачебных решений.

4.2. Внедрение модели прогнозирования на амбулаторном этапе и оценка проведенной терапии.

Внедрение разработанных математических моделей прогнозирования было апробировано в клинической практике на 256 пациентках с разными стадиями распространения аденомиоза: 121 пациентка была с 1 стадией (47,27%), 87 пациенток со 2-ой стадией (33,98%) и 48 пациенток с 3 стадией (18,75%). Отбор пациенток и распределение их по стадиям тяжести распространения аденомиоза осуществлялось при помощи математических моделей, разработанных нами и описанных выше.

В соответствии с дизайном, пациентки всех трех стадий распространения аденомиоза были поделены на две подгруппы. Таким образом, были сформированы шесть подгрупп: 1А – 60 пациенток (в качестве терапии использующие диеногест 2 мг, внутрь - Визанна®) и 1В (в качестве терапии использующие агонисты-ГнРГ – Бусерелин® 3,75 мкг, в/м) – 61 пациентка; 2А (в качестве терапии использующие диеногест 2 мг, внутрь - Визанна®) – 44 пациентки и 2В (в качестве терапии использующие агонисты-ГнРГ – Бусерелин® 3,75 мг, в/м) – 43 пациентки; 3А (в качестве терапии использующие диеногест 2 мг, внутрь - Визанна®) - 24 пациентки и 3В (в качестве терапии использующие агонисты-ГнРГ – Бусерелин® 3,75 мкг, в/м) - 24 пациентки. Диеногест 2 мг (Визанна®) назначался ежедневно без перерыва на фоне использования барьерной контрацепции (презерватив). Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРГ) назначались совместно с возвратной терапией (add-back) - гормоно заместительной терапией (ГЗТ). В качестве ГЗТ использовалось сочетание 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона (Фемостон 2®).

Перед проведением терапии, через 6 и 12 месяцев при помощи ВАШ нами проводилась оценка изменения интенсивности дисменореи, диспареунии, тазовой боли несвязанной с менструацией. Параллельно, в соответствии с необходимым обследованием, согласно внедренных математических моделей, проводилось исследование ИР маточных сосудов, контролировался передне-задний размер матки, ее длина, состояние фолликулярного аппарата яичников; оценивалась гистероскопическая картина до начала терапии, через 6, 12 месяцев от начала терапии.

В соответствии с дизайном исследования, в двух подгруппах - 1А и 1В, в течение 6 месяцев проводилась терапия Диеногестом 2 мг и а-ГнРГ 3,75 мкг, в/м на фоне Фемостон 2®, начиная со второй инъекции, соответственно. Данные по изменению показателей ВАШ, характеризующие интенсивность дисменореи, диспареунии и тазовой боли, несвязанной с менструацией, представлены в табл. 30.

Таблица 30 – Изменение клинических проявлений аденомиоза в подгруппах 1А и 1В на фоне терапии

Показатели	M±m, Me, [25-75%] 1А группа n=60		M±m, Me, [25-75%] 1В группа n=61	
	До лечения	П/лечения	До лечения	П/лечения
Дисменорея	4,65±0,89 4,3 [4,0-5,0]	1,05±0,52 0,8 [0-2,0]	4,83±1,42 4,5 [3,0-5,0]	0,77±0,49 0,68 [0-2,0]
Диспареуния	1,87±1,6 2,7 [0-5,0]	0,57±0,61 0,2 [0-2,0]	4,92±1,67 3,1 [2,0-5,0]	1,12±0,52 0,74 [0-2,0]
Боль не связанная с менструацией	2,57±1,73 2,7 [0-4,0]	0 [0-0]	3,76±1,72 2,9 [0-5,0]	0 [0-0]

До начала лечения и через 6 месяцев проведено в динамике УЗИ, оценивались ИР маточных сосудов и размеры тела матки, производили подсчет числа фолликулов (табл. 31). Нами также в динамике проведена гистероскопия, данные о которой представлены в табл. 31.

Таблица 31 - Изменение ультразвуковых и гистероскопических маркеров аденомиоза в подгруппах 1А и 1В на фоне терапии

Показатели	М±m, Ме, [25-75%] 1А группа n=60		М±m, Ме, [25-75%] 1В группа n=61	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Передне-задний размер матки (мм)	49,417±1,316 49,8 [48,5-51,0]	49,03±1,02 49,5 [47,9-50,9]	48,94±1,032 49,1 [48,9-51,3]	48,3±1,15 48,3 [47,8-50,8]
Длина матки (мм)	45,48±2,034 47,2 [42,5-49,5]	45,02±2,13 47,1 [42,4-49,0]	45,87±2,92 47,8 [42,6-49,4]	45,21±1,98 46,9 [42,4-48,8]
ИР ЛМА	0,93±0,34 0,97 [0,92–0,99]	0,87±0,57 0,9 [0,85–0,9]	0,94±0,176 0,96 [0,9–0,97]	0,84±0,23 0,85 [0,82–0,88]
Количество фолликулов (шт)	4,2±0,65 4,4 [4-5]	4,0±0,57 4,5 [4-5]	4,12±0,48 4,2 [4-5]	4,29±0,51 4,3 [4-5]
Наличие кровоточащих эндометриоидных гетеротопий (абс/%)	21/35,0	3/5,0	20/32,79	0/0

Наличие некровоточащих эндометриоидных гетеротопий (абс/%)	47/78,33	8/13,33	46/75,4	6/9,84
Дефекты эндометрия (абс/%)	2/3,33	0/0	3/4,92	0/0
Выбухания эндометрия (абс/%)	29/48,33	4/6,67	31/50,82	2/3,28

Анализ полученных данных позволяет нам сделать следующие выводы: статистически достоверной разницы в проявлении дисменореи и тазовой боли несвязанной с менструацией по ВАШ в обеих подгруппах не наблюдалось. Кроме этого, нами отмечено, что при первой стадии распространения аденомиоза ультразвуковые и гистероскопические показатели изменялись идентично. Учитывая, что на фоне Диенгеста отсутствует развитие так называемой «псевдоменопаузы», характерной для использования а-ГнРГ, при аденомиозе первой стадии логичным является назначение Диенгеста до 6 месяцев терапии, при сохранении жалоб, оцениваемых по ВАШ, возможно продление терапии до 9-12 месяцев.

Оценка предъявляемых жалоб по ВАШ проведена нами через 12 месяцев после окончания лечения в обеих группах (табл. 32).

Таблица 32 - Клинические проявления аденомиоза в подгруппах 1А и 1В через 12 месяцев после окончания лечения

Показатели	М±m, Me, [25-75%] 1А группа n=60		М±m, Me, [25-75%] 1В группа n=61	
	После лечения	После лечения через 12 мес	После лечения	После лечения через 12 мес
дисменорея	1,05±0,52 0,3 [0-2,0]	0,87±0,38 0,2 [0-1,0]	0,77±0,49 0,2 [0-2,0]	0 [0-0]
диспареуния	0,57±0,61 0,7 [0-2,0]	0,43±0,05 0,2 [0-1,0]	1,12±0,52 0,8 [0-2,0]	0,39±0,87 0,3 [0-2,0]
Боль несвязанная с менструацией	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Таким образом, полученные отдаленные результаты позволяют нам рекомендовать для пациенток с аденомиозом первой стадии распространения использование Диеногеста 2 мг до 9-12 месяцев терапии. При этом отсутствует клиника гипозестрогении, нет необходимости проводить add-back терапию, что снижает экономические затраты пациента. Отсутствие жалоб на боли, их купирование повышает качество жизни пациенток.

Мы провели лечение также в подгруппах 2А и 2В по описанной выше схеме. Полученные нами данные по изменению показателей, согласно ВАШ, представлены в табл. 33.

Таблица 33 - Изменение клинических проявлений аденомиоза в подгруппах 2А и 2В на фоне терапии

Показатели	M±m, Me, [25-75%] 2А группа n=44			M±m, Me, [25-75%] 2В группа n=43		
	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес
Боль несвязанная с менструацией	3,514±1,358 3,8 [3-4]	0 [0-0]	0 [0-0]	3,51±1 3,7 [3-4]	0 [0-0]	1,02±0,32 0,9 [0-2]
Дисменорея	5,295±0,81 5,3 [5-6]	1,76±0,65 1,8 [0-2]	0,65±0,07 0,7 [0-1]	5,36±0,65 5,4 [5-6]	0,43±0,05 0,9 [0-1]	1,43±0,78 1,4 [0-2]

Длительность использования Диеногеста 2 мг в группе 2А составила 12 месяцев. В группе 2В использование а-ГнРГ совместно с add-back терапией проводили в течение 6 месяцев. Таким образом в группе 2В с 6 месяца до 12 месяца терапия не проводилась. Согласно полученным данным, в группе 2А в течении 12 месяцев терапии Диеногестом 2 мг отмечено уменьшение как боли несвязанной с менструацией: к 6 месяцу она исчезла и не беспокоила к 12 месяцу лечения Диеногестом 2 мг. Положительная динамика проявления дисменореи по ВАШ также отмечена в группе 2А: к 6 месяцу она снизилась в 3 раза, а к 12 месяцу - в 8 раз по отношению к исходной боли. В группе 2В на фоне терапии а-ГнРГ проявление боли несвязанной с менструацией согласно ВАШ снизилось в 3,5 раза, а к 12 месяцу произошло некоторое ее усиление согласно ВАШ - до 1,02±0,32 балла (медиана равнялась 0,9 балла). Касаясь дисменореи к 6 месяцу терапии а-ГнРГ проявления по ВАШ снизилось в 12,5 раза и к 12 месяцу вновь возросло по отношению к окончанию терапии в 3,3 раза. При анализе показателей Me обнаружено, что в 2А группе Me=0,7 через

12 месяцев от начала терапии, а в группе 2В – Me=1,4, то есть было в два раза выше.

Согласно дизайна, как и в предыдущих группах с аденомиозом первой стадии распространения, проведена оценка до начала лечения, через 6 и 12 месяцев ультразвуковых показателей: оценивали ИР маточных сосудов и размеры тела матки, подсчитывалось число фолликулов (табл. 34). В динамике проведена гистероскопия, данные о которой представлены в табл. 34.

Таблица 34 - Изменение ультразвуковых и гистероскопических маркеров аденомиоза в подгруппах 2А и 2В на фоне терапии

Показатели	M±m, Me, [25-75%] 2А группа n=44			M±m, Me, [25-75%] 2В группа n=43		
	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес
Передне-задний размер матки (мм)	49,6±1,46 50,7 [48-52]	49,1±1,26 49,8 [47-52]	48,8±0,51 49,4 [46-51]	50,2±1,4 50,8 [47-53]	49,6±1,1 49,5 [45-51]	50,3±1,78 48,7 [46-52]
Длина матки (мм)	44,85±0,77 46,7 [42-47]	44,12±0,36 46,3 [41-46]	44,02±0,32 44,9 [40-45]	44,857±0,77 44,8 [42-47]	43,32±1,1 44,5 [41-46]	44,01±0,95 44,4 [42-46]
ИР ЛМА	0,97±0,51 0,97 [0,92-1,03]	0,95±1,6 0,93 [0,87-0,98]	0,89±0,3 0,88 [0,75-0,94]	0,97±1,17 0,97 [0,95-1,04]	0,93±2,89 0,92 [0,87-0,96]	0,92±4,75 0,93 [0,93-1,02]
Количество фолликулов (шт)	4,19±0,87 4,2 [4-5]	4,17±0,54 4,5 [4-5]	4,18±0,61 4,5 [4-5]	4,2±0,87 4,3 [4-5]	4,19±0,37 4,3 [4-5]	4,21±0,47 4,4 [4-5]
Наличие кровоточащих эндометриoidных гетеротопий (абс/%)	23/52,27	7/15,91	2/4,55	24/55,8	4/9,3	8/18,6
Наличие некровоточащих эндометриoidных	31/70,45	9/20,45	4/9,09	29/67,44	7/16,28	11/25,58

гетеротопий (абс/%)						
Дефекты эндометрия (абс/%)	10/22,73	0/0	0/0	11/25,58	0/0	1/2,33
Выбухания эндометрия (абс/%)	13/29,55	3/6,82	1/2,27	15/34,88	2/4,65	5/11,63

Оценивая полученные данные необходимо отметить, что если прием Диеногеста 2 мг продолжался до 12 месяцев, то а-ГнРГ на фоне add-back терапии назначались только до 6 инъекций. Поэтому оценка показателей представленных в табл. 34 во 2А группе проводилась на фоне терапии, а в группе 2В – после 6 месяцев терапии и через 6 месяцев после ее окончания. Очевидно, что продолжение терапии приводит к лучшим результатам визуализационных методов диагностики, что нашло отражение в данных, представленных в табл. 34. На фоне Диеногеста 2 мг отмечено прогрессивное улучшение показателей, что нехарактерно для подгруппы 2В. Если через 6 месяцев на фоне а-ГнРГ показатели были несколько лучше в подгруппе 2В, чем в подгруппе 2А, то отсутствие терапии в течении 6 месяцев привело к ухудшению показателей: увеличилось количество кровоточащих и некровоточащих эндометриоидных гетеротопий, увеличились размеры тела матки и т.д. Таким образом, при аденомиозе второй стадии распространения необходимо использовать или Диеногест 2 мг минимум 12 месяцев, с возможным его продолжением при оценке согласно предлагаемой математической модели до 15 месяцев или а-ГнРГ в течении 6 месяцев с переходом на Диеногест 2 мг продолжительностью использования до 6-12 месяцев.

Нами также проведено лечение в подгруппах 3А и 3В по описанной выше схеме. Полученные нами данные по изменению показателей, согласно ВАШ, представлены в табл. 35.

Таблица 35 - Изменение клинических проявлений аденомиоза в подгруппах 3А и 3В на фоне терапии

Показатели	M±m, Me, [25-75%] 3А группа n=24			M±m, Me, [25-75%] 3В группа n=24		
	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес
Боль несвязанная с мен-цией	6,8±2,37 6,6 [4-7]	5,2±2,44 5,8 [4-7]	4,01±1,4 3,1 [2-5]	7,1±3,2 6,9 [5-9]	4,7±2,7 4,8 [3-6]	5,9±2,4 5,0 [5-7]
Дисменорея	7,12±0,93 6,9 [6-9]	5,9±3,1 5,2 [4-7]	4,2±2,5 3,7 [2-5]	7,3±2,7 7,1 [6-9]	4,2±1,8 4,8 [2-6]	4,9±3,2 5,0 [3-7]

Как и в предыдущих группах отмечена стабилизация показателей по ВАШ на фоне терапии Диеногестом 2 мг и хороший терапевтический эффект на фоне использования а-ГнРГ в течение 6 месяцев. Если на фоне продолжающейся терапии Диеногестом 2 мг отмечено уменьшение выраженности симптомов дисменореи и боли несвязанной с менструацией, то после окончания терапии а-ГнРГ к 6 месяцу после завершения лечения имеется умеренное «возвращение» симптомов: в 1,3 раза возросла балльная оценка боли несвязанной с менструацией, в 1,2 раза возросла балльная оценка дисменореи.

Нами, как и в предыдущих подгруппах, проведена оценка визуализационных методов диагностики (табл. 36).

Таблица 36 - Изменение ультразвуковых и гистероскопических маркеров аденомиоза в подгруппах 3А и 3В на фоне терапии

Показатели	M±m, Me, [25-75%] 3А группа n=24			M±m, Me, [25-75%] 3В группа n=24		
	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес	До лечения	Через 6 мес	Через 12 мес
Передне-задний размер матки (мм)	48,6±3,43 50,4 [47-51]	47,9±1,34 49,8 [47-50]	47,8±0,48 49,7 [46-50]	50,1±1,8 50,7 [47-52]	49,4±1,1 49,3 [47-51]	50,2±1,78 49,4 [48-52]
Длина матки (мм)	45,16±3,21 47,4 [43-49]	44,72±0,89 47,2 [42-47]	44,04±0,43 46,8 [41-45]	45,82±0,39 47,7 [44-48]	43,39±1,5 46,4 [41-46]	44,97±1,59 47,3 [42-47]
ИР ЛМА	0,98±1,51 0,98 [0,92-0,99]	0,95±2,6 0,95 [0,87-0,98]	0,89±3,3 0,91 [0,75-0,94]	0,99±1,17 0,97 [0,95-1,04]	0,93±2,89 0,92 [0,87-0,96]	0,96±4,75 0,93 [0,93-1,02]
Количество фолликулов (шт)	4,0±0,98 4,0 [4-4]	4,21±0,47 4,8 [4-5]	4,23±0,75 4,8 [4-5]	4,0±0,54 4,0 [4-4]	4,17±0,27 4,7 [4-5]	4,01±0,87 4,6 [4-5]
Наличие кровоточащих эндометриоидных гетеротопий (абс/%)	14/58,33	7/29,17	5/20,83	13/54,17	5/20,83	8/33,33
Наличие некровоточащих эндометриоидных гетеротопий (абс/%)	16/66,67	12/50,0	7/29,17	17/70,83	6/25,0	12/50,0
Дефекты эндометрия (абс/%)	5/20,83	2/8,33	0/0	6/25,0	0/0	2/8,33
Выбухания эндометрия (абс/%)	15/62,5	9/37,5	6/25,0	14/58,33	4/16,67	9/37,5

Выраженный положительный эффект терапии а-ГнРГ к 6 месяцу от начала лечения, несколько ухудшился к 6 месяцам после окончания терапии: незначительно, но увеличился передне-задний размер матки, ее длина, вновь отмечена тенденция к увеличению ИР ЛМА. Несколько ухудшились

показатели при гистероскопии: в 2 раза увеличилось количество некровоточащих эндометриoidных гетеротопий и выбухания эндометрия, вновь появились дефекты эндометрия. Таким образом, для третьей стадии аденомиоза, согласно прогностической модели, начинать терапию целесообразно с а-ГнРГ, с последующим продолжением приема гестагенов до 12-15 месяцев.

Проведенная нами сравнительная терапия использования для лечения аденомиоза агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов и гестагенов, выявленное достоверное улучшение клинических проявлений (снижение балльной оценки жалоб по ВАШ), которое подтверждено визуализационными методами исследования (УЗИ, гистероскопия), а также оценка, проведенная при помощи внедренного метода математического прогнозирования, позволила сделать следующие выводы:

- при 1 стадии распространения аденомиоза предпочтительно лечение Диеногестом 2 мг, которое целесообразно продолжать до 12 месяцев;
- при 2 стадии аденомиоза возможно начинать с терапии Диеногестом 2 мг минимум 12 месяцев, с продолжением его при оценке согласно предлагаемой математической модели до 15 месяцев или назначать а-ГнРГ в течение 6 месяцев на фоне add-back терапии с переходом на Диеногест 2 мг, продолжительность использования которого составляет 6-12 месяцев и эффективность ее оценивается при помощи математической системы прогнозирования;
- при 3 стадии аденомиоза согласно прогностической модели, начинать терапию целесообразно с а-ГнРГ в течение 6 месяцев, с последующим продолжением приема гестагенов до 12-15 месяцев.

После проведения лечения по предложенным схемам, только у 9 пациенток с исходной 3 стадией аденомиоза, был согласно математическому прогнозированию выявлен аденомиоз 1 стадии, а у 6 – 2 стадии распространения. Эффективность терапии составила 94,14%. Таким образом,

эффективность лечения зависит от длительности проведения терапии, чем тяжелее стадия заболевания, тем период терапии должен быть длиннее.

Таким образом, использование математической модели прогнозирования при помощи деревьев классификации и нейронных сетей позволяет установить стадию аденомиоза и основываясь на полученных данных, выбрать длительность терапии гестагенами или а-ГнРГ с последующим назначением гестагенов.

Использование при жалобах на дисменорею комплекса исследований, составляющих основу математических моделей прогнозирования, позволило уменьшить время установления диагноза «Аденомиоз» на 5,5 года. Ретроспективный анализ медицинской документации показал, что при жалобах на дисменорею и до постановки диагноза «Аденомиоз» до внедрения математической модели проходило $6,8 \pm 1,7$ года. Внедрение прогнозных математических моделей позволило сократить этот временной интервал до $3,3 \pm 1,4$ года. Своевременная постановка диагноза, назначенная в соответствии с установленной стадией распространения патологического процесса терапия, способствовала повышению качества жизни и сохранению репродуктивного потенциала.

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Анализ полученных результатов выявил следующие особенности у обследованных пациенток: во время родов указали на состояние гипоксии 23,47% обследованных с аденомиозом, а в группе сравнения 9,52% (в 2,5 раза меньше). Возможно, что перенесенная гипоксия в родах могла повлиять на формирование репродуктивной функции [36]. Раннее начало менструации является приоритетом для пациенток с аденомиозом, что мы и выявили у наших обследованных: имеется статистически достоверная разница в начале менархе между пациентами с аденомиозом и группой сравнения ($p < 0,0001$). Минимальный возраст начала первой менструации в 1 группе составил 10 лет; во 2 и 3 группах 9 лет. Таким образом, чем выше стадия распространения аденомиоза, тем раньше наступает менархе. В отличие от длительности самой менструации, длительность МЦ статистически достоверно отличалась у пациенток с аденомиозом от группы сравнения, но при этом не зависела от стадии распространения аденомиоза: в 1 группе она составила 21-28 дней, во 2-ой 22-28 дня, в 3 группе 23-28 дней. Учитывая, что сегодня длительность МЦ в норме соответствует диапазону 24-38 дней, при любой стадии распространения аденомиоза имеются пациентки с коротким МЦ, характерным для аденомиоза. В группе сравнения длительность МЦ была 25-36 дней. У всех пациенток с аденомиозом были обильные, регулярные и болезненные менструации. Обильные менструации среди пациенток 4 группы были у 57,14%. Таким образом, среди пациенток с аденомиозом у 100% выявлены обильные и болезненные менструации, а в группе сравнения болезненные менструации отсутствовали и обильными были у половины.

Обращает на себя внимание высокая частота детских инфекций и ОРВИ, перенесенных в пубертате среди пациенток с аденомиозом: корь была у 45,92%; коревая краснуха у 35,71%. А ОРВИ в этот период было у 63,27% пациенток с аденомиозом. Ранговые корреляции Спирмена определены между группами и частотой переболевших ОРВИ и составили $R = -0,291$.

Учитывая, что перенесенные инфекционные, вирусные заболевания, гипоксия в родах, влияют на формирование и МЦ, и репродуктивной системы в целом, мы можем предположить, что это способствует возникновению пролиферативных заболеваний, к которым относится и аденомиоз.

Несомненно, что частота экстрагенитальной патологии влияет на гинекологические заболевания. На первом месте среди обследованных с аденомиозом находятся заболевания ЖКТ – 55,1%, что в 3,9 раза выше, чем в группе сравнения (14,29%). При этом между пациентками с разными стадиями аденомиоза корреляция Спирмена (r) равна 0,000086; Пирсона Хи-квадрат $p=0,00065$. Так как уровни значимости меньше 0,25 имеется умеренная статистически значимая связь. Второе место заняли заболевания эндокринной системы (47,96%), что в 5 раз выше, чем в группе сравнения (9,52%). Корреляция Спирмена $r=0,00008$; Пирсона Хи-квадрат $p=0,0004$, имеется умеренная статистически значимая взаимосвязь между пациентками с разными стадиями аденомиоза. На третьем месте патология нервной системы – 34,69%, которая в нашем исследовании выявлена только у пациенток с аденомиозом, корреляция Спирмена $r=0,0006$; Пирсона Хи-квадрат $p=0,00056$. Между пациентками с разными стадиями аденомиоза имеется умеренная статистически значимая взаимосвязь. Затем заболевания ССС – 30,61% против 4,76% соответственно, разница составила 6,5 раза. Корреляция Спирмена $r=0,0634$, Пирсона Хи-квадрат $p=0,0261$; имеется слабая статистически значимая взаимосвязь. Только среди пациенток с аденомиозом были заболевания кожи – 25,51%; корреляция Спирмена $r=0,00034$; Пирсона Хи-квадрат $p=0,00012$; умеренная, статистически значимая взаимосвязь. Заболевания почек были и у пациенток с аденомиозом, и в группе сравнения: 6,12% и 9,53% соответственно, чаще в 1,6 раза среди пациенток группы сравнения. При этом имела статистически незначимая взаимосвязь. Мастопатия была только у пациенток с аденомиозом и частота ее составила 19,39%.

Таким образом, высокая частота экстрагенитальной патологии у пациенток с аденомиозом способствует нарушениям иммунного и гормонального гомеостаза, что способствует прогрессированию заболевания.

Среди пациенток с аденомиозом высокой была частота и гинекологической сопутствующей патологии: 100% против 38,1% в группе сравнения. Особое внимание нами было уделено тем гинекологическим заболеваниям, которые сопутствовали только пациенткам в 1-3 группах: миома матки у 52,04%; цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) у 44,9%; СПЯ у 43,88% и опущения стенок влагалища у 19,39%. А ВЗОМТ были у 41,84% пациенток с аденомиозом и у 9,52% в группе сравнения; бактериальный вагиноз у 54,08% и 38,1% соответственно; вагинит у 48,98% и 19,05% соответственно.

Хотелось бы обратить внимание на то, что опущение стенок влагалища является одним из клинических маркеров недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани (НДСТ), а влияние ее на акушерско-гинекологическую патологию проявляется увеличением частоты осложнений беременности (невынашивание), родов (аномалии родовой деятельности), перинатальной заболеваемости [11; 34; 42], что усугубляет влияние самого аденомиоза, которое он оказывает на наступление беременности и ее доношивание. Исследования, проведенные З.С. Гулиевой, А.М. Герасимовым (2013) показали, что частота невынашивания на фоне НДСТ увеличивается на фоне MASS-фенотип (марфаноподобный синдром), что является фактором риска развития нарушений репродуктивной системы [20; 56] и усугубляет лечение бесплодия и вынашивание беременности у пациенток с аденомиозом. Таким образом, сочетание аденомиоза с маркерами наличия НДСТ ухудшает прогнозы по наступлению беременности и ее вынашиванию.

К заболеваниям репродуктивной системы с выраженным пролиферативным компонентом относят миомы матки, эндометриоз (аденомиоз), мастопатии и цервикальные интраэпителиальные неоплазии. CIN выявлены практически у половины пациенток с аденомиозом (44,9%),

миомы матки у 52,04%, мастопатия у 19,39% была также только среди пациенток с аденомиозом. Таким образом, всего среди пациенток с аденомиозом, страдающих пролиферативными процессами было более половины: у 51 пациентки аденомиоз сочетался с миомой матки (52,04%); у 40 пациенток аденомиоз, миома матки сочетались с CIN (40,82%), у 4 пациенток CIN сочеталась с аденомиозом (4,08%); у 10 пациенток мастопатия сочеталась с аденомиозом, миомой и CIN (10,2%); у 6 мастопатия с аденомиозом, миомой матки (6,12%); у 3-х было сочетание мастопатии, аденомиоза и CIN (3,06%). Таким образом, высокий уровень пролиферативных процессов репродуктивной системы и их сочетание, являются характерными для пациенток с аденомиозом, что требует их диспансеризации и выработки тактики ведения при наличии у одной пациентки аденомиоза, миомы матки, CIN и мастопатии. Можно предположить, что пролиферативные процессы, их сочетание, способствуют прогрессированию заболевания, что еще предстоит выяснить. На сегодняшнем этапе актуальной является ранняя комплексная диагностика этой патологии: проведение гинекологического и маммологического скрининга, с использованием доступных методов диагностики.

Особое внимание нами было уделено репродуктивному анамнезу, так как в целом ряде работ [47; 67; 68; 84; 86; 87; 92; 97; 110; 113; 114; 159; 171; 182; 186; 188; 198; 208; 225] показано, что аденомиоз сопровождается бесплодием, а наступившая на его фоне беременность имеет осложнения не только на ее фоне, но также и в послеродовом периоде. Не было бесплодия у 36,73% пациенток с аденомиозом и у 76,19% в группе сравнения (в 2 раза чаще). Таким образом, имеются достоверные отличия между пациентками с аденомиозом и группой сравнения по показателю “отсутствие беременности в анамнезе”.

Прерывание беременности является для пациенток с аденомиозом весьма распространенным явлением [88; 127; 153; 181; 207]. Частота самопроизвольного прерывания беременности среди пациенток с

аденомиозом составила 24,49%, а в группе сравнения 4,76%, что в 5 раз ниже. Замершие беременности также чаще были у пациенток с аденомиозом (30,61%), а в группе сравнения в 3 раза реже (9,52%).

Проведенный анализ продемонстрировал, что число пользователей КГК среди пациенток с аденомиозом составляет 42,86%, а среди пациенток группы сравнения 14,29%. Имеется достоверная статистическая разница в частоте использования КГК между данными пациентками, что вполне укладывается в современную концепцию, выдвинутую R.F. Casper (2017) и поддержанную P. Vercellini et al. (2018). Авторы считают, что «эстроген-гестагенные препараты не могут в достаточной мере купировать симптомы или рост очагов эндометриоза» поэтому выдвинуто предположение о прогрессировании заболевания за счет эстрогенов [102; 156]. Анализ использования дезогестрела 75 мкг в виде гестагенного контрацептива продемонстрировал слабую, близкую к умеренной, статистически значимую взаимосвязь.

Время постановки правильного диагноза у наших пациенток с аденомиозом составило в среднем $6,8 \pm 1,7$ года. Внедрение прогнозных математических моделей позволило сократить этот временной интервал до $3,3 \pm 1,4$ года (на 3,5 лет). При этом необходимо акцентировать внимание на более тщательном сборе анамнеза, интерпритации дисменореи в подростковом возрасте и среди женщин раннего репродуктивного возраста в зависимости от выраженности болевого синдрома (ВАШ) и наличия болей, несвязанных с менструацией и др. Исследования последних лет указывают на увеличение частоты возникновения аденомиоза у подростков и молодых женщин [178; 184; 231]. Это заставляет нас пересмотреть отношение к дисменорее у подростков и использовать для подтверждения диагноза аденомиоз ВАШ и доступные визуализационные методы.

Клиническая картина аденомиоза известна: она характеризуется дисменореей, диспареунией, тазовой болью несвязанной с менструацией и др. Анализ балльной оценки по ВАШ дисменореи у пациенток с

аденомиозом выявил статистически достоверную разницу между группами, $p < 0,0001$. Самый высокий показатель по ВАШ дисменореи был в 3 группе (3 стадия распространения аденомиоза). Мы наблюдали увеличение выраженности болей при менструации с увеличением степени распространения аденомиоза, подтвержденное балльной оценкой. Анализ выраженности в баллах диспареунии не выявил статистически достоверной разницы между группами, $p > 0,05$. Возможно, что болезненность при половом акте мало связана с распространенностью аденомиоза и не может быть использована в виде критерия для установления стадии его распространения. Нами отмечено, что средние показатели проявления диспареунии в баллах уменьшались с повышением стадии распространения аденомиоза, а дисменореи, наоборот, увеличивались. Также не выявлено достоверной разницы в интенсивности тазовой боли, несвязанной с менструацией. Однако, если проанализировать средние показатели выраженности в баллах тазовой боли несвязанной с менструацией с повышением степени распространения аденомиоза, видна прямая линейная зависимость: чем более распространен аденомиоз, тем более сильной является тазовая боль вне менструации. Таким образом, этот клинический признак может служить критерием для установления стадии распространения аденомиоза.

Таким образом, дисменорея и тазовая боль вне менструации, могут быть использованы для создания математической прогнозной модели по определению стадии распространения аденомиоза.

Особый интерес представляют визуализационные методы диагностики в связи со своей доступностью. Согласно статистическому анализу достоверной разницы между пациентками с аденомиозом и группой сравнения в показателях длины тела матки не выявлено, $p > 0,05$, что совпадает с данными С. Eхacoustos et al. (2011), которые утверждают, что УЗИ объем (см^3), рассчитанный по формуле эллипса (диаметр длины матки $\times$ диаметр поперечного размера $\times$ диаметр передне-заднего размера $\times 0,532$), был выше у женщин без аденомиоза, чем у тех, у кого аденомиоз

подтверждался гистологически [51, 91]. При этом максимальные показатели длины тела матки у пациенток с аденомиозом достигали 52 мм и были наиболее высокими (относительно группы сравнения). В группе сравнения максимальный размер был 49 мм. Ширина тела матки также не имела статистически достоверной разницы между всеми группами, $p > 0,05$. А в показателях передне-заднего размера тела матки выявлена статистически достоверная разница между пациентками с аденомиозом и группой сравнения: 1-4 ($p < 0,001$), 2-4 ($p < 0,0001$) и 3-4 ($p < 0,01$) группы. Выявлена статистически достоверная разница в количестве фолликулов в яичниках между пациентками с аденомиозом и группой сравнения ($p < 0,001$), несмотря на большой разброс показателей в 4 группе, что, несомненно, затрудняет сравнение. Особо необходимо отметить статистически достоверную разницу трех размеров левого яичника у пациенток с аденомиозом и группы сравнения, $p < 0,01$. Считают, что овуляция в левом яичнике наступает реже. При этом стероидогенез считается дву-клеточным процессом, который происходит за счет гранулезных клеток. Они (гранулезные клетки) способствуют активности ключевого фермента продукции эстрогенов - P450 ароматазы, способствующего ароматизации андрогенов и синтезу 17β -эстрадиола – главного гормона для развития фолликула [177]. Аденомиоз, как и эндометриоз в целом, оказывают неблагоприятное воздействие на физиологию гранулезных клеток [139; 180; 203; 211]. Исследования показали, что овариальный эндометриоз и эндометриоз других локализаций, в том числе и аденомиоз, может неблагоприятно влиять на стероидогенез гранулезных клеток, за счет снижения экспрессии P450 ароматазы [128]. Эти процессы возможно приводят не только к нарушениям стероидогенеза, но и к неустойчивой выработке эстрогенов [157]. Кроме этого, имеется нарушение постовуляторного повышения прогестерона, что ведет к нарушениям созревания ооцитов [122; 154; 164]. Определена достоверная разница в объеме левого яичника между группами, $p < 0,01$. Диаметр фолликулов левого яичника достоверно отличался между пациентками с аденомиозом и группой

сравнения: $p < 0,01$. Таким образом, число и диаметр фолликулов играют, по всей видимости, свою роль в развитии патологического процесса, до конца которую еще предстоит выяснить, что позволяет нам использовать эти показатели для создания прогнозной математической модели аденомиоза.

Нами были изучены индексы резистентности (ИР) маточных сосудов у пациенток с аденомиозом и в группе сравнения. Имеется статистически достоверная разница в показателях ИР в правой маточной артерии (ПМА) и левой маточной артерии (ЛМА), ИР аркуатных артерий (АА), ИР в базальных артериях (БА), величине индекса Хатля между пациентками с аденомиозом и группой сравнения, $p < 0,0001$. А между показателями ИР в радиальных артериях (РА) у пациенток с аденомиозом и группой сравнения статистически достоверной разницы не выявлено, $p > 0,05$. Толщина «переходной зоны» по данным МРТ статистически достоверно отличается между пациентками с аденомиозом и группой сравнения, $p < 0,0001$. Таким образом, визуализационные методы могут быть использованы для создания математической модели по прогнозированию стадии тяжести аденомиоза.

Согласно методике, описанной в полученном нами патенте [65], мы определяли уровень СА-125 в динамике: уровень СА-125 на 2-3 день МЦ достоверно отличался в группах пациенток с аденомиозом от группы сравнения, $p < 0,00001$; а на 7-9 дни МЦ не имел статистически достоверной разницы ($p < 0,05$). Показатель КАЭ достоверно отличался между пациентками с аденомиозом и группой сравнения ($p < 0,00001$), что подчеркивает его специфичность для пациенток с аденомиозом. Использование определения уровня СА-125 во время менструации при появлении дисменореи может быть использовано в виде маркера. При его повышении требуется обследование в соответствии с предложенным нами комплексом с целью своевременной постановки диагноза.

Аденомиоз это заболевание, которое развивается на фоне нарушения иммунного гомеостаза, а источником первичных цитокинов являются лейкоциты крови [149; 198]. Показатели уровня лейкоцитов достоверно

отличаются в группах пациенток с аденомиозом от группы сравнения, $p < 0,05$. Как известно, воспаление является защитной реакцией [60; 73], а активация фагоцитарных лейкоцитов способствует реакции воспаления [143]. По-видимому, на фоне аденомиоза развивается воспалительная реакция, которая по своей адекватности определяет ее продолжительность и смену фаз воспалительного процесса. Известно еще с начала 20 века, что некоторые продукты жизнедеятельности активированных лейкоцитов воздействуют на клетки стенок кровеносных сосудов путем активирования эндотелия [60; 233; 234]. Таким образом, для аденомиоза характерным является воспалительный процесс, влияющий на стенки сосудов и приводящий к потере функции матки как детородного органа. Возрастающие риски сердечно-сосудистых заболеваний можно было подтвердить повышенным по сравнению с группой сравнения уровнем гомоцистеина, но этого не произошло. По всей видимости, это связано с большими разбросами показателей в группах исследования ($p > 0,05$).

Определение генов ксенобиотиков показало, что делеции генов *GSTT1* и *GSTM1* могут быть использованы для оценки индивидуального риска развития аденомиоза, а также для его прогноза. Преобладание сочетаний *GSTT1/GSTM1* (+/+) у 29,59%, *GSTT1/GSTM1* (0/+) у 21,43% среди больных аденомиозом над группой сравнения (0% - 23,8% соответственно), может быть связано с уменьшением активности детоксикации, что способствует распространению аденомиоза за счет повреждения антиоксидантной системы и уменьшения активности ферментов систем биотрансформации. Отсутствие в группе сравнения сочетания *GSTT1/GSTM1* (+/+) и высокие показатели данного сочетания в группе пациенток с аденомиозом (29,59%), может быть связано с изменением активности детоксикации, что способствует распространению аденомиоза за счет повреждения антиоксидантной системы и уменьшения активности ферментов систем биотрансформации. При формировании данных генотипов снижается степень обезвреживания токсичных метаболитов. Возможно, что определение сочетания данных

генотипов может быть использовано при определении стадии тяжести аденомиоза в комплексе с другими факторами риска. Проведенный анализ ранговых корреляций Спирмена определил $R = -0,151$ для *GSTT1* и $R = -0,049$ для *GSTM1* в зависимости от стадии распространения аденомиоза, что не позволило включить данные показатели в прогнозную математическую модель.

Сегодня работ, посвященных состоянию шейки матки при аденомиозе не достаточно. В основном за счет того, что в патологический процесс при аденомиозе вовлекается эндометриальная, мышечная, соединительная ткань, что способствует поражению эпителия шейки матки [54]. При гинекологической патологии заболевания шейки матки встречаются у 23-37% [5; 16; 17; 18; 36; 59]. Диагностическим критерием является кольпоскопия при которой нами определено усиление субэпителиальной сосудистой сети, в основном по задней губе шейки матки. При этом патологии сосудистого рисунка нами выявлено не было, что подтвердило ранее полученные данные И.Ю. Червонной (2012) [75]. Частота субэпителиальных поражений максимальной была у пациенток с аденомиозом третьей стадии распространения (59,38%). Субэпителиальные поражения шейки матки характерны для аденомиоза и отсутствуют в группе сравнения. Данный кольпоскопический признак можно считать патогномоничным для постановки диагноза аденомиоз. Частота его среди всех пациенток с аденомиозом составила 57,14%. Анализ ранговых корреляций Спирмена выявил, что зависимость наличия субэпителиальных поражений шейки матки и степени распространения аденомиоза имеет низкий коэффициент корреляции - $R = 0,018$.

«Золотым» стандартом в постановке диагноза аденомиоз остается проведение гистероскопии. Проведенный анализ всех полученных при гистероскопии признаков показал, что между качественными переменными есть умеренная, статистически значимая взаимосвязь. Это касается таких признаков как: эндометриоидные «глазки» не кровоточащие ($p < 0,0001$);

неровный рельеф стенок ($p < 0,001$), эндометриоидные «глазки» кровоточащие ($p < 0,00001$). Если мы оценим частоту признаков среди всех пациенток с аденомиозом, то получим следующую картину: наиболее распространенным признаком является наличие расширенных сосудов (84,69%), темно-красных участков эндометрия (82,65%), гиперваскуляризации (80,61%). Более чем у пятидесяти процентов выявили наличие эндометриоидных «глазков» не кровоточащих (68,37%) и эндометриоидных «глазков» кровоточащих (51,02%), неровный рельеф был у 52,04% и вздутие ткани различной величины у 53,06%. Нами рассчитана чувствительность критериев при гистероскопии для расширенных сосудов (95,18%); для гиперваскуляризации (94,94%); для темно-красных участков эндометрия (93,83%); не кровоточащих эндометриоидных «глазков» (89,55%). Таким образом, критериями для постановки диагноза аденомиоз при гистероскопии можно считать расширенные сосуды, гиперваскуляризацию, наличие темно-красных участков эндометрия, не кровоточащие эндометриоидные «глазки», что отражено в исследованиях [30]. Ранговые корреляции Спирмена для эндометриоидных «глазков» кровоточащих составили $R = -0,545$; эндометриоидных «глазков» не кровоточащих $R = 0,456$; неровный рельеф стенок $R = -0,358$; разволокненная мышечная ткань $R = -0,222$; вздутия ткани различной величины с открытыми или закрытыми эндометриоидными ходами $R = 0,202$; дефекты эндометрия $R = -0,190$. Имеющаяся корреляция между гистероскопическими картинами и степенью распространения аденомиоза оказалась наиболее сильная отрицательная для кровоточащих эндометриоидных «глазков» и положительная для не кровоточащих эндометриоидных «глазков».

Проведенные предоперационные клиничко-лабораторные и диагностические исследования позволили создать прогнозные модели: во-первых, построения бинарных (двоичных) деревьев классификации, предполагающих ветвление по одному показателю (предиктору). Бинарное дерево предполагает ветвление только по двум возможным направлениям

каждого предиктора. Важным достоинством деревьев классификации является возможность графического представления результатов и простота интерпретации, допускающая абсолютную прозрачность процедуры классификации. Построен четкий алгоритм. Для автоматизации работы была написана программа с простым интерфейсом, не требующим от пользователя знаний компьютерных технологий анализа данных. Достаточно ввести данные больной в соответствующие поля окна и по команде появятся результаты прогнозирования возможной стадии аденомиоза.

Нами также рассмотрено применение эвристической процедуры *нейронные сети* для прогнозирования стадии аденомиоза, разработано программное приложение, которое позволяет предсказать стадию распространения болезни, не прибегая к гистерэктомии. В обоих случаях имеются качественные и количественные показатели. Подобные приложения могут лечь в основу различных систем поддержки принятия врачебных решений. Для внедрения их в широкую практику необходимо проведение анализа на большой выборке пациентов.

Проведенное апробирование математической модели показало, что ее внедрение позволяет определить длительность медикаментозной терапии: при 1 стадии распространения аденомиоза предпочтительно лечение Диеногестом 2 мг, которое целесообразно продолжать до 12 месяцев; при 2 стадии аденомиоза возможно начинать с терапии Диеногестом 2 мг минимум 12 месяцев, с продолжением его при оценке согласно предлагаемой математической модели до 15 месяцев или назначать а-ГнРГ в течении 6 месяцев на фоне add-back терапии с переходом на Диеногест 2 мг, продолжительность использования которого составляет 6-12 месяцев и оценивается при помощи математической системы прогнозирования; при 3 стадии аденомиоза согласно прогностической модели, начинать терапию целесообразно с а-ГнРГ, с последующим продолжением приема гестагенов до 12-15 месяцев.

Эффективность терапии составила 94,14%. Таким образом, эффективность лечения зависит от длительности проведения терапии, чем тяжелее стадия заболевания, тем период терапии должен быть длиннее.

Таким образом, использование математических моделей прогнозирования «Прогнозирование стадии аденомиоза методом деревьев классификации» и «Прогнозирование стадии аденомиоза методом нейронные сети», а также их внедрение, позволило с математической точностью подходить к длительности медикаментозного лечения при аденомиозе в зависимости от стадии его распространения. Внедрение математических моделей позволило сократить сроки постановки диагноза аденомиоз на 3,5 года (с $6,8 \pm 1,7$ до $3,3 \pm 1,4$). Дальнейшее внедрение созданных математических моделей и обработка данных на большом количестве материала позволит использовать модели в широких масштабах.

Своевременное начало терапии, основанное на использовании математических моделей прогнозирования, оптимальные сроки его проведения в зависимости от стадии распространения патологического процесса, способствовало повышению качества жизни и сохранению репродуктивного потенциала.

ВЫВОДЫ

1. Для пациенток с аденомиозом характерно раннее начало менструаций (с 9 лет), короткий МЦ 21-23 дня, обильные менструации, увеличенная в два раза частота прерывания беременности (4,76% против 9,52%), частые вирусные заболевания (73,81%) и детские инфекции (53,57%) в пубертате. При аденомиозе в 4,5 раза выше, чем в группе сравнения патология ЖКТ (64,28%, $p=0,00086$ против 14,28%); в 5,9 раз выше заболевания эндокринной системы (55,95%, $p=0,00008$ против 9,52%); в 7,5 раз чаще заболевания ССС (35,71%, $p=0,0634$ против 4,76%); заболевания нервной системы только у пациенток с аденомиозом (40,48%; $p=0,00006$).
2. Алгоритм клинико-анамнестической диагностики аденомиоза состоит из комплекса, включающего оценку семейного и личного анамнеза, с параллельной оценкой, в соответствии со значимостью клинических проявлений, степени тяжести дисменореи ($R=0,729$), болей несвязанных с менструацией ($R=0,181$) по Визуально Аналоговой Шкале, с учетом длительности МЦ ($R= -0,207$), маркеров НДСТ ($R=0,327$), перенесенных в пубертате ОРВИ ($R= -0,292$), изменений активности детоксикации у 29,59%.
3. Пациенткам с аденомиозом сопутствуют пролиферативные заболевания РС: миома матки (60,71%), CIN (52,38%), мастопатия (22,62%), что требует их диспансеризации с проведением гинекологического и маммологического скрининга. Высокая частота ВЗОМТ (48,81%) и вагинитов (57,14%) на фоне дисбиоза влагалища (63,1%) усугубляет воспалительную реакцию, ведущую к эндометриальной и эндотелиальной дисфункции, что приводит к бесплодию за счет нарушения секреторной трансформации эндометрия, чему способствует и наличие маркеров НДСТ (22,62%), характерных только для пациенток с аденомиозом.

4. Приоритетными визуализационными маркерами определения стадии аденомиоза, основанного на использовании выборки (постгистерэктомические данные с учетом матриц цен ошибок классификации), являются по УЗИ длина матки ($R=0,383$), передне-задний ее размер ($R= -0,204$), число фолликулов в яичнике ($R= -0,219$), ИР ЛМА ($R=0,193$); по данным гистероскопии: некровоточащие ($R= 0,457$) и кровотокающие ($R= -0,546$) гетеротопии, неровный рельеф слизистой ($R= -0,359$) и выбухания эндометрия ($R=0,202$).
5. Модель прогнозирования стадий аденомиоза основана на ранговой значимости предикторов в построении дерева классификации, допускающая ветвление только по двум возможным направлениям каждого из них, оцениваемых в баллах: дисменорея (100), кровотокающие гетеротопии (85), длина матки (78), некровоточащие гетеротопии (74), длительность МЦ (61), дефекты эндометрия (49), передне-задний размер матки (41), число фолликулов в яичнике (38), боль несвязанная с менструацией (35), ИР ЛМА (35), выбухания эндометрия (24). Разработанные модели повысили точность прогноза в сравнении с аналогами: доля правильно классифицированных больных составила 95,588%: классифицированы верно 100% больных 3 стадии, 96,551% 2 стадии и 89,474% 1 стадии.
6. Внедрение предложенной математической модели прогнозирования стадии аденомиоза позволило сократить сроки обследования и ускорить начало лечения на 3,5 года (с $6,8 \pm 1,7$ до $3,3 \pm 1,4$), способствовало определению длительности терапии и ее качества в зависимости от стадии процесса. Эффективность проводимого лечения составила 94,14%, что привело к повышению качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения стадии распространения аденомиоза необходимо у пациенток оценивать дисменорею и тазовую боль несвязанную с менструацией по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10 баллов, оценивать длительность менструального цикла (дни), определять при проведении ультразвукового сканирования во вторую фазу МЦ (22-24 дни) длину тела матки (мм), ее передне-задний размер (мм), подсчитывать число фолликулов в яичниках, определять индекс резистентности в левой маточной артерии, при проведении гистероскопии во вторую фазу МЦ определять наличие или отсутствие кровоточащих и некровоточащих эндометриoidных гетеротопий, дефекты и выбухания эндометрия. После получения данных ввести их в предлагаемую компьютерную программу и получить в соответствующем окне ответ о стадии распространения аденомиоза
2. При 1 стадии распространения аденомиоза предпочтительно лечение Диеногестом 2 мг, которое целесообразно продолжать до 12 месяцев; при 2 стадии аденомиоза возможно начинать с терапии Диеногестом 2 мг минимум 12 месяцев, с продолжением его при оценке согласно предлагаемой математической модели до 15 месяцев или назначать а-ГнРГ в течении 6 месяцев на фоне add-back терапии с переходом на Диеногест 2 мг, продолжительность использования которого составляет 6-12 месяцев и оценивается при помощи математической модели прогнозирования; при 3 стадии аденомиоза согласно прогностической модели, начинать терапию целесообразно с а-ГнРГ, с последующим продолжением приема гестагенов до 12-15 месяцев.
3. Включать в профилактические осмотры у пациенток подросткового и раннего репродуктивного возраста, а также у пациенток с бесплодием, при наличии дисменореи обследование согласно предложенной и

внедренной математической модели прогнозирования стадий
аденомиоза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – аркуатная артерия

БА – базальная артерия

ВАШ - визуально аналоговая шкала

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИР – индекс резистентности

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛМА - левая маточная артерия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЦ - менструальный цикл

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ПМА - правая маточная артерия

РА - радиальная артерия

ССС- сердечно-сосудистая система

УЗИ - ультразвуковое исследование

JZ - «переходная зона»

OR – относительный риск

R- коэффициент корреляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: Методическое пособие для врачей / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева. – М., 2001. – 35 с.;
2. Адамян, Л.В. Эндометриозы / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева – М.: Медицина, 2006. – 416 с.;
3. Аденомиоз: новые возможности терапии / Н.И. Фадеева, С.Д. Яворская, О.В. Долина, Е.В. Лучникова, Г.Д. Чубарова, А.В. Ильичев, Д.Г. Мальдов // Медицинские новости. – 2017. – №5. – С.13-15;
4. Активность эндогликозидазы гетеротопического эндометрия у пациенток репродуктивного возраста с прогрессированием аденомиоза и миомы матки / В.М. Кулешов, И.О. Маринкин, Ю.С. Тимофеева, Д.А. Соляников, С.В. Айдагулова // III Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 31 мая-2 июня 2018 года, Москва 51;
5. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / под ред.: И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой, И.О. Макарова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 720 с.;
6. Арутюнян, А.Ф. Значимость эхографии и доплерографии в диагностике аденомиоза / А.Ф. Арутюнян, С.Н. Гайдуков, Е.В. Костюшов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – URL: www.science-education.ru/ru/article/view?id=21025;
7. Арутюнян, А.Ф. Состояние органного кровотока у пациенток при аденомиозе / А.Ф. Арутюнян, С.Н. Гайдуков, Е.В. Костюшов // Педиатр. – 2013. – №2. – С.28-31;
8. Арутюнян, А.Ф., Современные аспекты патогенетически обоснованной терапии аденомиоза / А.Ф. Арутюнян, С.Н. Гайдуков, В.Н. Кустаров // Педиатр. – 2016. – Том 7, №3. – С.92-97;

9. Барто, Р.А. Ультразвуковая диагностика ретроцервикального эндометриоза / Р.А. Барто, М.А. Чечнева // Альманах Клинической медицины. – 2015. – Т.37. – С. 93-99;
10. Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: Н-Л., 2002. – 452с.;
11. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с соединительнотканными дисплазиями сердца / О.В. Козина [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т.7(1). – С.21-25;
12. Ваганов, Е.Ф. Современные методы лечения аденомиоза / Е.Ф. Ваганов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Том LX, Выпуск 2. – С.80-87;
13. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение / Л.Ю. Карахалис, О.К. Федорович, И.Б. Васина, И.Ю. Червонная // Эффективная фармакотерапия. – 2009. – №15. – С.22-29;
14. Гайдуков, С.Н. Особенности иммунологического статуса у пациенток с аденомиозом / С.Н. Гайдуков, А.Ф. Арутюнян, Е.В. Костюшов // Журнал научных статей Здоровье и Образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №4. – С.9-13;
15. Герасимов, А.М. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: патогенез, ранняя диагностика, прогноз и эффективность лечения : дис. ... доктора мед. наук/ А.М. Герасимов. – М., 2009. – 306 с.;
16. Гинекология-национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Г.М. Савельевой. – М.:ГЭОТАР-МЕД, 2015. – 704 с.;
17. Гинекология: национальное руководство / под ред.: В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1120 с.;
18. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унаньян, Е.Л. Муйжнек – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. – 468 с.;

- 19.Голубева, О.В. Клинический и молекулярно-генетический анализ генитального эндометриоза: эндометриом яичников и аденомиоза : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Ольга Валериевна Голубева ; С.-П., 2007. – 148 с.;
- 20.Гулиева, З.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития невынашивания беременности в ранние сроки / З.С. Гулиева, А.М. Герасимов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т.18, №2. – С.39-41;
- 21.Давыдов, Д.А. Иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецептора эпидермального фактора роста при сочетании лейомиомы тела матки и аденомиоза / Д.А. Давыдов, Л.А., Мавричева, Е.Д. Черствый // Медицинские новости. – 2015. - №12. – С.37-39;
- 22.Дамиров, М.М. Аденомиоз / М.М. Дамиров. – М.:ООО «БИНОМ-Пресс», 2004. – 320 с.;
- 23.Дамиров, М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин / М.М. Дамиров. – М., 2010.– 191с.;
- 24.Дамиров, М.М. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача / М.М. Дамиров, О.Н. Олейникова, О.В. Майорова. – М.: БИНОМ, 2013. – 152 с.;
- 25.Дамиров, М.М. Новый взгляд на патогенез аденомиоза / М.М. Дамиров, А.М. Шабанов // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2013. – №3. – С.23-27;
- 26.Дивакова, Т.С. Клиническая эффективность консервативного лечения аденомиоза в репродуктивном возрасте на начальных стадиях / Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко // Охрана материнства и детства. – 2017. – №2(30). – С.8-11;
- 27.Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, А.Д. Никонец, Ю.В. Костина, Н.Н. Кузенкова, А.М. Елисаветская, Д.В. Бабурин //

- Гинекология. – 2018. – №1, Том 20. – С. 9-15 doi: 10.26442/2079-5696_20.1.9-15;
28. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев. – 2-е изд. перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 312 с.;
29. Дооперационная диагностика аденомиоза: возможности и перспективы комплексного использования лучевых и эндоскопических методов исследования / Н.М. Подзолкова, О.Л. Глазкова, А.Г. Львова и др. // Проблемы репродукции. – 2007. – № 2. – С.62-70.;
30. Жигаленко, А.Р. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии / А.Р. Жигаленко, Л.Ю. Карахалис, Н.С. Папова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – 24(4). – С.65-73;
31. Зайнетдинова, Л.Ф. Клинико-анамнестические особенности у женщин с наружным генитальным эндометриозом // Л.Ф. Зайнетдинова, Л.Ф. Телешева, Т.Н. Шамаева, Л.В. Коряушкина // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Том 17, №2. – С.52-61. doi: 10.14529/hsm170205;
32. Игенбаева, Е.В. Медико-социальный портрет пациенток с эндометриозом / Е.В. Игенбаева, Т.В. Узлова, Е.Л. Куренков // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Т(3). – С.13-18. doi: 10.14529/hsm160302;
33. Ищенко, А.И. Эндометриоз. Современные аспекты / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – М.: МИА, 2008. – 172 с.;
34. Камаева, А.Р. Особенности течения беременности и родов у женщин с клиническими маркерами дисплазии соединительной ткани / А.Р. Камаева // Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов. – М., 2008. – С.105-106;
35. Карахалис, Л.Ю. Аборт и эндометриоз: прогулка по минному полю. Терапевтическая стратегия постабортной реабилитации в целях борьбы с эндометриозом / Л.Ю. Карахалис, Т.С. Рябинкина // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015. – №2. – С.87-96;

36. Карахалис, Л.Ю. Репродуктивная система женщин в различные возрастные периоды жизни: дис. ... доктора мед. наук / Л.Ю. Карахалис. – М., 2007. – 355 с.;
37. Карр, Б. Руководство по репродуктивной медицине / Б. Карр, Р. Блэкуэлл, Р. Азиз; перевод с английского под общей редакцией д.м.н., профессора И.В. Кузнецовой. – М.: Практика, 2015. – 832 с.;
38. Клинико-анамнестические особенности у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Л.Ф. Зайнетдинова, Л.Ф. Телешева, Т.Н. Шамаева, А.В. Коряушкина // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т.17(2). – С.52-61;
39. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии / А.Р. Жигаленко, Л.Ю. Карахалис, Н.С. Папова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Том 24, №4. – С.65-73;
40. Клинико-морфологические особенности очаговой, узловой и диффузной форм аденомиоза / Е.А. Коган, Н.Б. Парамонова, А.А. Шкляр, Н.М. Файзуллина, Л.В. Адамян // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – 3(1). – С. 18-22: DOI 10.18821/2313-8726-2016-3-1-18-22;
41. Коган, Е.А. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений / Е.А. Коган, Е.О. Акопова, А.Л. Унанян // Пространство и Время. – 2017. – Т.1(27). – С.251-259;
42. Козина, О.В. Беременность и роды у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О.В. Козина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т.6(1). – С.66-69;
43. Красильников, Р.Г. Трансвагинальное ультразвуковое исследование и магниторезонансная томография в диагностике гиперпластических процессов эндометрия / Р.Г. Красильников, Р.Я. Абдуллаев // Международный Медицинский Журнал. – 2013. – №1. – С.113-116;

44. Крылова, Ю.С. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации / Ю.С. Крылова, И.М. Кветной, Э.К. Айламазян // Журнал Акушерства и Женских Болезней. – 2013. – № 2. – С.63-74;
45. Левитина, Е.И. Усовершенствование диагностики аденомиоза при ургентных негравидарных метроррагиях у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Е.И. Левитина ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН. – Санкт-Петербург, 2007. – 25 с.;
46. Лушникова, А.К. Клинико-морфологический анализ генитального эндометриоза / А.К. Лушникова, О.Г. Пекарев, Е.В. Никитенко // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11(2). – С. 325-329;
47. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия / Е.А. Коган, Н.В. Низяева, Т.А. Демура и др. // Архив патологии. – 2010. – №4. – С.7-12.;
48. Морфологическое обоснование патогенетической терапии наружного генитального эндометриоза / И.В. Маркарьян, Н.В. Ермолова, Н.А. Друккер, В.Ю. Мажугин и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Том LXV, выпуск 6. – С.100-103;
49. Нейронные сети STATISTICA Neural Networks. Методология и технологии современного анализа данных: / под редакцией Боровикова В.П. – учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Горячая линия – Телеком, 2008. – 392 с.;
50. Обоснование выбора препаратов при аденомиозе для восстановления репродуктивного потенциала / Л.Ю. Карахалис, Г.А. Пенжоян, И.Ю. Червонная, И.Б. Васина, О.К. Федорович // Врач. – 2010. – №10. – С.57-62;
51. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии / И.А. Озерская. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Видар-М, 2013. – 564 с. с ил.;

- 52.Оразов, М.Р. Иммунный гомеостаз периферической крови у женщин с болевым синдромом аденомиоза / М.Р. Оразов //Трудный пациент. – 2014. – №12, Том 12. – С.39-42;
- 53.Оразов, М.Р. К вопросу о некоторых серологических маркерах при тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М.Р. Оразов //Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2013. – Т.7(4). – С.6-10;
- 54.Оразов, М.Р. Особенности течения патологии шейки матки у женщин с тазовым болевым синдромом аденомиоза / М.Р. Оразов // Трудный пациент. – 2014. – Том 12, №4. – С.62-65;
- 55.Особенности кровотока матки и яичников при диффузной форме аденомиоза И.А. Семенов, Н.Г. Павлова, Д.А. Ниаури, Л.Х. Джемлиханова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Том LIII, выпуск 4. – С.33-37;
- 56.Особенности репродуктивной функции жительниц региона, страдающих генитальным эндометриозом / И.Ю. Червонная, Л.Ю. Карахалис, Г.А. Пенжоян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №3. – С.186-190;
- 57.Печеникова, В.А. К вопросу о патогенетических механизмах развития и прогрессии внутреннего генитального эндометриоза – аденомиоза / В.А. Печеникова, Р.А. Акопян, И.М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Том LXIV, выпуск 6. – С.51-57;
- 58.Плескановская, С.А. Некоторые гематологические характеристики аденомиоза / С.А. Плескановская, А.Х. Тачмухамедова, М.Р. Оразов // Молодой ученый. – 2014. – №17. – С.183-189;
- 59.Подзолкова, Н.М. Клиническая гинекология: Учебное пособие / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, О.Л. Глазкова. – М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 616 с.;
- 60.Потапнев, М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления / М.П. Потанев // Иммунология. – 2015. – Том 36 (№5). – С.312-318;

61. Роль ароматазы в развитии генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, М.М. Сонова, О.Н. Логинова, К.Н. Арсланян // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2016. – №4, Том 10. – С.39-48;
62. Роль метастина в патогенезе наружного генитального эндометриоза / Э.К. Айламазян, М.И. Ярмолинская, Н.Ф. Ганбарли, Н.Н. Ткаченко, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, В.В. Рулев, А.А. Цыпурдеева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Том LXVI, выпуск 3. – С.16-24; doi: 10.17816/JOWD66316-24;
63. Сидорова, И.С. Дифференцированный подход к лечению аденомиоза / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – №2. – С.16-20;
64. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза / А.И. Ищенко, Е.Н. Жуманова, А.А. Ищенко, О.Ю. Горбенко, Е.А. Чунаева, Э.С. Агаджанян, Я.С. Савельева // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2013. – Том 7, №3. – С. 30-34;
65. Способ тактики лечения аденомиоза при нежелательной беременности: пат. 00026305898 Рос. Федерация / А.Р. Жигаленко, Н.С. Папова, И.Ю. Червонная, Л.Ю. Карахалис, Г.А. Пенжоян; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. – № 218.016.042F; заявл. 11.09.2017;
66. Стрижаков, А.Н. Аденомиоз: возможности и перспективы эндохирургического лечения с учетом морфологического строения миометрия, эндометрия и яичников / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – №3. – С.28-31;
67. Тапильская, Н.И. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия / Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков, Т.Б. Шанина // Эффективная фармакотерапия // Акушерство и гинекология. – 2015. – №1(5). – С.62-68;

- 68.Тихончук, Е.Ю. Частота выявления и структура патологических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом / Е.Ю. Тихончук, А.В. Асатурина, Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2016. – №12. – С.87-95;
- 69.Труфанов, Г.Е. Методичка КТ и МРТ органов таза / Г.Е. Труфанов, А.В. Мищенко, Н.В. Марченко, И.А. Трофименко // Лучевая диагностика в гинекологии: Руководство для врачей / под ред. Г.Е. Труфанова, В.О. Панова. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2008. – С. 32-46;
- 70.Тухбатулин, М.Г. Эхография в диагностике аденомиоза / М.Г. Тухбатулин, Г.Р. Ахунова, Р.Р. Ахунова //Практическая медицина. – 2015. – №1(86). – С.32-36;
- 71.Ультразвуковая диагностика аденомиоза / А.В. Поморцев, К.А. Лобанов, А.Г. Зубахин, Т.Б. Макухина // Кубанский научный медицинский вестник. –2015. – №2(151). – С.116-122;
- 72.Унанян, А.Л. Активный и неактивный аденомиоз: клинко-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – №2. – С.25-30;
- 73.Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.;
- 74.Халафян, А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей: Учебник / А.А. Халафян. – М.:БИНОМ, 2010. – 496 с.;
- 75.Червонная, И.Ю. Метод комплексной терапии в восстановлении репродуктивной функции у женщин с бесплодием на фоне аденомиоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.01 / Ирина Юрьевна Червонная. – Волгоград, 2012. – 26 с.;

- 76.Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина и др. – М.: Медицина, 2013. – 65 с.;
- 77.Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации / под ред. Л.В. Адамян. – Москва, 2013. – 86 с.;
- 78.Ярмолинская, М.И. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия / М.И. Ярмолинская, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Том LXII, выпуск 6. – С.67-77;
- 79.17 β -Estradiol Induces Overproliferation in Adenomyotic Human Uterine Smooth Muscle Cells of the Junctional Zone Through Hyperactivation of the Estrogen Receptor-Enhanced RhoA/ROCK Signaling Pathway / F.Q. Sun, H. Duan, S. Wang, J.J. Li // Reprod Sci. – 2015. – Vol. 22, № 11. – P. 1436-44. doi: 10.1177/193371911558447;
- 80.A meta-analysis of preventing bone mineral loss in patients with endometriosis treated by gonadotrophin-releasing hormone analogues with add-back therapy / Z.R. Niu, X.J. Yue, Q.Y. Kong et al. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2013. – Vol.48 (5). – P.338-343;
- 81.A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility / J. Prescott, L.V. Farland, D.K. Tobias, A.J. Gaskins, D. Spiegelman, J.E. Chavarro, J.W. Rich-Edwards, R.L. Barbieri, S.A. Missmer // HumReprod. – 2016. – Vol.31, №7 – P. 1475-1482. doi: 10.1093/humrep/dew085;
- 82.Abbott, J.A. Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A)-pathogenesis, diagnosis, and management / J.A. Abbott // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2017. – Vol.40. – P.68-81. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006;
- 83.Abdel-Gadir, A. Luteal phase transvaginal scan examinations have better diagnostic potential for showing focal subendometrial adenomyosis / A. Abdel-Gadir, O.O. Oyawoye, B.P. Chander // Gynecol. Surg. – 2012. – Vol.9(1). – P.43-46. doi: 10.1007/s10397-011-0666-8;

84. Adenomyosis and its impact on women fertility / E. Garavaglia, S. Audrey, I. Annalisa, F. Stefano, T. Iacopo, C. Laura et al. // Iran J Reprod Med. – 2015. – Vol.13. – P.327-36;
85. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study / C. Templeman, S.F. Marshall, G. Ursin et al. // Fertil Steril. – 2008. – Vol.90(2). – P.415-424. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.027;
86. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. / G. Leyendecker, A. Bligicyidirim, M. Inacker, T. Stalf, P. Huppert, G. Mall, B. Böttcher, L. Wildt // Arch Gynecol Obstet. – 2015. – Vol. 2015. – Vol.291(4). – P. 917-32. doi: 10.1007/s00404-014-3437-8;
87. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, D. Consonni, G. Barbara, L. Buggio, M.P. Frattaruolo, E. Somigliana // Reprod Biomed Online. – 2014. – Vol.28(6). –P.704-13. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.006;
88. Adenomyosis and risk of preterm delivery / C.M. Juang, P. Chou, M.S. Yen, N.F. Twu, H.C. Horng, W.L. Hsu // BJOG. – 2007. – Vol.114(2). – P.165–169. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01186.x;
89. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease / J.M. Puente, A. Fabris, J. Patel, A. Patel, M. Cerrillo, A. Requena et al. // Reprod Biol Endocrinol. – 2016. – Vol.14(1). – P.60. doi: 10.1186/s12958-016-0185-6;
90. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment / A. Pontis, M.N. D'Alterio, S. Pirarba, et al. // Gynecol Endocrinol. – 2016. – Vol.32(9). – P.696-700. doi: 10.1080.09513590.2016.1197200;
91. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology / C. Exacoustos, L. Brienza, A. Di

- Giovanni, B. Szabolcs, E. Zupi, D. Arduini // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol.37(4). – P.471-479. doi: 10.1002/uog.8900;
92. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement / A. Mochimaru, S. Aoki, M.S. Oba, K. Kurasawa, T. Takahashi, F. Hirahara // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2015. – Vol.41(4). – P.529-33. doi: 10.1111/jog.12604;
93. Aleksandrovykh, V. Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis / V. Aleksandrovykh, P. Basta, K. Gil // *Adv Clin Exp Med.* – 2018. [Epub ahead of print]. doi: 10.17219/acem/79176;
94. An update on the pharmacological management of adenomyosis / I. Streuli, J. Dubuisson, P. Santulli, D. de Ziegler, F. Batteux, C. Chapron // *Expert Opin Pharmacother.* – 2014. – Vol.15(16). – P.2347-2360. doi: 10.1517/14656566.2014.953055;
95. Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterine-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis / Y. Otsubo, M. Nishida, Y. Arai, R. Ichikawa, A. Taneichi, M. Sakanaka // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2016. – Vol.56(1). – P.88-91. doi: 10.1111/ajo.12419;
96. Bazot, M. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis / M. Bazot, E. Daraï // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol.109(3). – P.389-397. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.024;
97. Benagiano, G. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis / G. Benagiano, I. Brosens, M. Habiba // *Hum Reprod Update.* – 2014. – Vol.20(3). – P.386-402. doi: 10.1093/humupd/dmt052;
98. Benign Gynecologic Conditions of the Uterus / Z. Kassam, I. Petrovska, C.L. Wang, A.M. Trinh, A. Kamaya // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* – 2017. – Vol. 25(3). – P. 577-600. doi: 10.1016/j.mric.2017.03.005;
99. Bergeron, C. Pathology and physiopathology of adenomyosis / C. Bergeron, F. Amant, A. Ferenczy // *Best Pract Res Clin Obst Gynaecol.* – 2006. – Vol.20(4). – P.511-521. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.016;

100. Brosens, I. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? / I. Brosens, J. Brosens, G. Benagiano // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – Vol.24(5). – P.496–502. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.01.022;
101. Campo, S. Adenomyosis and infertility / S. Campo, V. Campo, G. Benagiano // *Reprod BioMed Online.* – 2012. – Vol.24(1). – P.35-46. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.10.003;
102. Casper, R.F. Progestin-only pills may be at better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills / R.F. Casper // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol.107. – P.568-70;
103. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri / J.C. Riggs, E.K. Lim, D. Liang, R. Bullwinkel // *J Reprod Med.* – 2014. – Vol.59(1- 2). – P.20-24;
104. Cheong, Y. Abnormal uterine bleeding / Y. Cheong, I.T. Cameron, H.O.D. Critchley // *Br Med Bull.* – 2017. – Vol.123(1). – P. 103-114. doi: 10.1093/bmb/ldx027;
105. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis / B. Zhou, L. Yang, Q. Sun et al. // *Am J Med.* – 2008. – Vol.121(6):501-508 e503. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.044;
106. Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis / S. Cho, A. Nam, H. Kim et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol.198(4). P.373.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.10.798;
107. Clinical Predictors of Long-term Success in Ultrasound-guided High-intensity Focused Ultrasound Ablation Treatment for Adenomyosis: A Retrospective Study / X. Liu, W. Wang, Y. Wang, Y. Wang, Q. Li, J. Tang // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol.95(3) – e2443. doi: 10.1097/MD.0000000000002443;
108. Coexistence of adenomyosis, adenocarcinoma, endometrial and myometrial lesions in resected uterine specimens / S. Tetikkurt, E. Çelik, H.

- Tas, T. Cay et al. // *Mol Clin Oncol.* – 2018. – Vol.9(2). – P.231-237; doi: 10.3892/mco.2018.1660;
109. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis / O. Ozdegirmenci, F. Kayikcioglu, M.A. Akgul et al. // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol.95(2). – P.497-502. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.009;
 110. Conservative surgical treatment of adenomyosis to improve fertility: Controversial values, indications, complications, and pregnancy outcomes / K.H Tsui, F.K. Lee, K.M. Seow, W.C. Chang, J.W. Wang, S.U. Chen et al. // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol.54(6). – P.635-40. doi: 10.1016/j.tjog.2015.05.003;
 111. Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms / A. Sammour, I. Pirwany, A. Usubutun, J. Arseneau, T. Tulandi // *Gynecol Obstet Invest.* – 2002. – Vol.54(4). – P.213-216. doi: 10.1159/000068385;
 112. Cramer, S.F. A review and reconsideration of nonneoplastic myometrial pathology / S.F. Cramer, D.S. Heller // *Int J Surg Pathol.* – 2018. – Vol.26(2). – P.104-119; doi: 10.1177/1066896917748194;
 113. Dartmouth, K. A systematic review with meta-analysis: the common sonographic characteristics of adenomyosis / K. Dartmouth // *Ultrasound.* – 2014. – Vol.22(3). – P.148-57. doi: 10.1177/1742271X14528837;
 114. Decreased expression of human heat shock protein 70 in the endometria and pathological lesions of women with adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy / K.N. Khan, M. Kitajima, K. Hiraki, A. Fujishita, M. Nakashima, H. Masuzaki // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2015. – Vol. 187. – P.6-13. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.012;
 115. Development of a clinical model for diagnosing adenomyosis / T. Telling, S. Nygaard, E.K. Skovholt, E. Qvigstad, M. Lieng // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol.110(5). – P.957-964.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.009;

116. Developmental toxicant exposure is associated with transgenerational adenomyosis in a murine model / K.L. Bruner-Tran, A.J. Duleba, H.S. Taylor, K.G. Osteen // Biol Reprod. – 2016. – Vol.95(4). – P.73. doi: 10.1095/biolreprod.116.138370;
117. Diffuse uterine adenomyosis: morphologic criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography / C. Reinhold, M. Atri, A. Mehio, R. Zakarian, A.E. Aldis, P.M. Bret // Radiology. – 1995. – Vol.197(3). – P.609-614. doi: 10.1148/radiology.197.3.7480727;
118. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis / H. Ota, S. Igarashi, M. Sasaki, T. Tanaka // Hum. Reprod. – 2001. – Vol.16(3). – P. 561-566;
119. Du, H. Stem cells and female reproduction / H. Du, H.S. Taylor // Reprod Sci. – 2009. – Vol.16(2). – P.126-139. doi: 10.1177/1933719108329956;
120. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected / A.A. De Graaf, J. Van Lankveld, L.J. Smiths, J.J. Van Beek, G.A.J. Dunselman // Hum. Reprod. – 2016. – P.1-10; doi: 10.1093/humrep/dew215;
121. Effect of adenomyosis on *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women: a retrospective cohort study / L. Yan, L. Ding, R. Tang, Z.J. Chen // Gynecol Obstet Invest. – 2014. – Vol.77(1). – P.14-8. doi: 10.1159/000355101;
122. Effect of peritoneal fluid from patients with minimal/mild endometriosis on progesterone release by human granulosa-lutein cells obtained from infertile patients without endometriosis: a pilot study / F.M. Gomes, P.A. Navarro, L.G. de Abreu, R.A. Ferriani, R.M. dos Reis, M.D. de Moura // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2008. – Vol.138(1). – P.60–5; doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.12.008;

123. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging / A.M. Bragheto, N. Caserta, L. Bahamondes, C.A. Petta // *Contraception*. – 2007. – Vol.76(3). – P.195-199. doi: 10.1016/j.contraception.2007.05.091;
124. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on lymphangiogenesis of adenomyosis / S. Cho, Y.S. Choi, B.H. Yun et al. // *Am J Clin Pathol*. – 2015. – Vol.143(3). – P.352-61;
125. Effects of short-course buserelin therapy on adenomyosis. A report of two cases / F.J. Huang, F.T. Kung, S.Y. Chang, T.Y. Hsu // *J Reprod Med*. – 1999. – Vol.44(8). – P.741-744;
126. Endocannabinoids modulate apoptosis in endometriosis and adenomyosis / E. Bilgic, E. Guzel, S. Kose et al. // *Acta Histochem*. – 2017. – Vol.119(5). – P.523-532. doi: 10.1016/j.acthis.2017.05.005;
127. Endometriosis and pregnancy: a Danish cohort study / M. Glavind, A. Forman, L. Arendt, K. Nielsen, T.B. Henriksen // *Fertil Steril*. – 2017. – Vol.107(1). – P.160-166. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.020;
128. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: from molecular alterations to clinical impact / A.M. Sanchez, E. Somigliana, P. Vercellini, L. Pagliardini, M. Candiani, P. Vigano // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2016. – Vol.155(Pt A). – P.35-46; doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.07.023;
129. Endometriosis and risk of coronary heart disease / F. Mu, J. Rich-Edwards, EB Rimm et al. // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016, May;9(3):257-64;
130. Endovaginal ultrasonography in the diagnosis of adenomyosis uteri: identifying the predictive characteristics / J.J. Brosens, N.M. de Souza, F.G. Barker, T. Paraschos, R.M. Winston // *Br J Obstet Gynaecol*. – 1995. – 102(6). – P.471-474;

131. Enlarged uterus: differentiation between adenomyosis and leiomyoma with MR imaging / K. Togashi, H. Ozasa, I. Konishi et al. // *Radiology*. – 1989. – Vol.171(2). – P.531-534. doi: 10.1148/radiology.171.2.2704819;
132. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities / F. Parazzini, G. Esposito, L. Tozzi, S. Noli, S. Bianchi // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2017. – Vol.209. – P.3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021;
133. Exacoustos, C. A new era in diagnosing adenomyosis is coming / C. Exacoustos, E. Zupi // *Fertil Steril*. – 2018. – Vol.110(5). – P.858. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.005;
134. Exacoustos, C. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis / C. Exacoustos, L. Manganaro, E. Zupi // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2014. – Vol.28(5). – P.655-681. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.010;
135. Expression of progesterone receptor isoforms -a and -b in adenomyosis / M.A. Bedaiwy, W. Dahoud, Y. Skomorovska-Prokvolit, J.H. Liu, T. Falcone, S. Mesiano // *Fertility and Sterility*. – 2013. – Vol.100(3). – S387. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.698;
136. Farquhar, C. Medical and surgical management of adenomyosis / C. Farquhar, I. Brosens // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2006. – Vol.20(4). – P.603-616. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.012;
137. Ferenczy, A. Pathophysiology of adenomyosis / A. Ferenczy // *Hum Reprod Update*. – 1998. – Vol.4(4). – P.312-322;
138. Fernandez, C. Adenomyosis visualized during hysteroscopy / C. Fernandez, P. Ricci, E. Fernandez // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2007. – Vol.14(5). – P.555-556. doi: 10.1016/j.jmig.2007.01.002;
139. Follicular fluid levels of prostaglandin E2 and the effect of prostaglandin E2 on steroidogenesis in granulosa-lutein cells in women with moderate and severe endometriosis undergoing in vitro fertilization and embryo transfer / J. Wang, X.X. Shen, X.H. Huang, Z.M. Zhao // *Chin Med J (Engl)*. – 2012. – Vol.125(22). – P.3985-90;

140. Follicular stimulating hormone accelerates atherogenesis by increasing endothelial VCAM-1 expression / X. Li, W. Chen, P. Li et al. // *Theranostics*. – 2017. – Vol.7(19). – P.4671-4688; doi: 10.7150/thno.21216;
141. From clinical symptoms to MR imaging: diagnostic steps in adenomyosis / H. Krentel, C. Cezar, S. Becker, A. Di Spiezio Sardo, V. Tanos, M. Wallwiener, R.L. De Wilde // *Biomed Res Int*. – 2017;2017:1514029. doi: 10.1155/2017/1514029;
142. Garcia, L. Adenomyosis: Review of the Literature / Garcia L, Isaacson K. // *Journal of Minim Invasive Gynecol*. – 2011. – Vol.18(4). – P.428-437. doi: 10.1016/j.jmig.2011.04.004;
143. George, C.R. From Fahrenheit to cytokines: fever, inflammation and the kidney / C.R. George // *J.Nephrol*. – 2006. – Vol.19 (Suppl 10). – S.88-97;
144. Gordts, S. Hysteroscopic diagnosis and excision of myometrial cystic adenomyosis / S. Gordts, R. Campo, I. Brosens // *Gynecol Surg*. – 2014. – 11(4). – P.273-8. doi: 10.1007/s10397-014-0861-5;
145. Gordts, S. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis / S. Gordts, G. Grimbizis, R. Campo // *Fertil Steril*. – 2018. – Vol.109(3). – P.380-388.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006;
146. Grimbizis, G.F. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis / G.F. Grimbizis, T. Mikos, B. Tarlatzis // *Fertil Steril*. – 2014. – Vol.101(2). – P.472-87. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.025;
147. High frequency of adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen / I. Cohen, Y. Beyth, J. Shapira et al. // *Gynecol Obstet Invest*. – 1997. – Vol.44(3). – P.200-205. doi: 10.1159/000291520;

148. Hoo, P.S. Rare case of leiomyoma and adenomyosis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome / P.S. Hoo, A.R. Norhaslinda, J.N. Reza // Case Rep Obstet Gynecol. – 2016;2016:3725043;
149. Human chorionic gonadotropin improves endometriosis through downregulation of leptin expression in rats / L.L. Wu, R.P. Pang, Y.Z. Yin, K.F. Shen, P.Z. Zhang // Gynecol Obstet Invest. – 2015. – Vol.79(3). – P. 189-94. doi: 10.1159/000367655;
150. Human mesenchymal stem cells with enhanced telomerase activity acquire resistance against oxidative stress-induced genomic damage / V. Trachana, S. Petrakis, Z. Fotiadis, E.K. Siska, V. Balis, E.S. Gonos, M. Kaloyianni, G. Koliakos // Cytotherapy. – 2017. – Vol.19(7). – P.808-820. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.03.078;
151. Hysteroscopic images of an isolated lesion of unknown origin in a young infertile patient / P. Puttemans, R. Molinas, S. Gordts, L. Peperstraete, R. Campo, I. Brosens, S. Gordts // J Minim Invasive Gynecol. – 2005. – Vol.12(2). – P.104-5. doi: 10.1016/j.jmig.2004.11.001;
152. Identification of the interactive interface and hylogenetic conservation of the Nrf2-Keap1 system / M. Kobayashi, K.I toh, T. Suzuki et al. // Genes Cells. – 2002. – 7. P.807-20;
153. Immune-endocrine interactions in endometriosis / H. Cakmak, O. Guzeloglu-Kayisli, U.A. Kayisli, A. Arici // Front Biosci (elite Ed). – 2009. – Vol.1(1). – P.429-43;
154. Impact of luteinized unruptured follicles on endometrial receptivity / W. Xu, J. Yang, L. Jiang, J. Hu // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. – 2011. – Vol.31(2). – P.181-4. doi: 10.1007/s11596-011-0248-z;
155. Is adenomyosis associated with menorrhagia? / J. Naftalin, W. Hoo, K. Pateman, D. Mavrellos, X. Foo, D. Jurkovic // Hum Reprod. – 2014. – Vol.29(3). – P.473-9. doi: 10.1093/humrep/det451;
156. Is Shifting to a Progestin Worthwhile When Estrogen-Progestins Are Inefficacious for Endometriosis-Associated Pain? / P. Vercellini, F. Ottolini,

- M.P. Frattaruolo et al. // *Reprod Sci.* – 2018. – Vol.25(5). – P.674-682; doi: 10.1177/1933719117749759;
157. Jose-Miller, A.B. Infertility / A.B. Jose-Miller, J.W. Boyden, K.A. Frey // *Am Fam Physician.* – 2007. – Vol.75(6). – P.849-56;
 158. Juvenile cystic adenomyosis mimicking uterine malformation: a case report / E. Dogan, F. Gode, B. Saatli, M. Secil // *Arch Gynecol Obstet.* – 2008. – Vol.278(6). – P.593-595. doi: 10.1007/s00404-008-0618-3;
 159. Kishi, Y. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? / Y. Kishi, M. Yabuta, F. Taniguchi // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol.102(3). – P.802-807.e1 doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.028;
 160. Knowledge Synthesis Group of preterm/LBW births // *BJOG.* – 2009. – Vol.116(11). – P.1425-42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02278.x;
 161. Kurutas, E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state / E.B. Kurutas // *Nutr J.* – 2016. – Vol.15(1). – P.71. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5;
 162. Laparoscopic management of juvenile cystic adenomyoma: four cases / A. Kriplani, R. Mahey, N. Agarwal, N. Bhatla, R. Yadav, MK. Singh // *J of Minim Invasive Gynecol.* – 2011. – Vol.18(3). – P.343-348. doi: 10.1016/j.jmig.2011.02.001;
 163. Laparoscopic management of juvenile cystic adenomyoma of the uterus: report of two cases and review of the literature / A. Takeda, K. Sakai, T. Mitsui, H. Nakamura // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2007. – Vol.14(3). – P.370-374. doi: 10.1016/j.jmig.2007.01.005;
 164. Lessey, B.A. Pathophysiology of infertility in endometriosis. In: Giudice LC, Evers JLH, editors. *Healy D. Endometriosis: Science and Practice* / B.A. Lessey, S.L. Young. Wiley-Blackwell, 2012. – P.240-54;

165. Levgur, M. Diagnosis of adenomyosis: a review / M. Levgur // J Reprod Med. – 2007. – Vol.52(3). – P.177-193;
166. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial / O.M. Shaaban, M.K. Ali, A.M. Sabra, D.E. Abd El Aal // Contraception. – 2015. – Vol.92(4). – P.301-7. doi: 10.1016/j.contraception.2015.05.015;
167. Leyendecker, G. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR) / G. Leyendecker, L. Wildt // Horm Mol Biol Clin Investig. – 2011. – Vol.5(2). – P.125-42. doi: 10.1515/HMBCI.2011.002;
168. Li, P.C. Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery hysterectomy in a woman with uterine adenomyosis and multiple severe abdominal adhesions / P.C. Li, D.C. Ding // Gynecol Minim Invasive Ther. – 2018. – Vol.7(2). – P.70-73. doi: 10.4103/GMIT_6_18;
169. Long-term results of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis / M.D. Kim, S. Kim, N.K. Kim et al. // AJR. Am J Roentgenol. – 2007. – 188(1). – P.176-181. doi: 10.2214/AJR.05.1613;
170. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis / M. Dueholm, E. Lundorf, E.S. Hansen, J.S. Sorensen, S. Ledertoug, F. Olesen // Fertil Steril. – 2001. – 76(3). – P.588-594. doi: 10.1016/S0015-0282(01)01962-8;
171. Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma / K.H. Tsui, W.L. Lee, C.Y. Chen et al. // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2014. – Vol.53(4). – P.459-65. doi: 10.1016/j.tjog.2014.04.024;
172. Molinas, C.R. Office hysteroscopy and adenomyosis / C.R. Molinas, R. Campo // Best Pract ResClinical Obstet Gynaecol. – 2006. – Vol.20(4). – P.557-567. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.019;

173. MRI, US or real-time virtual sonography in the evaluation of adenomyosis? / V. Vinci, M. Saldari, M.E. Sergi et al. // *Radiol Med.* – 2017. – Vol.122(5). – P.361-368. doi: 10.1007/s11547-017-0729-7;
174. Nam, J.H. Abdominal ultrasound-guided transvaginal myometrial core needle biopsy for the definitive diagnosis of suspected adenomyosis in 1032 patients: a retrospective study / J.H. Nam, G.S. Lyu // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2015. – Vol.22(3). – P.395-402. doi: 10.1016/j.jmig.2014.08.006;
175. New paradigms in the conservative surgical and interventional management of adenomyosis / F.A. Alvi, L.M. Glaser, A. Chaudhari, M.P. Milad // *Curr Opin Gynecol.* – 2017. – Vol.29(4). – P.240-248. doi: 10.1097/GCO.0000000000000371;
176. Nie, J. Quercetin alleviates generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis / J. Nie, X. Liu // *Mol Med Rep.* – 2017. – Vol.16(4). – P.5370-5376. doi: 10.3892/mmr.2017.7238;
177. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health / D.A. Dumesic, D.R. Meldrum, M.G. Katz-Jaffe, R.L. Krisher, W.B. Schoolcraft // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol.103(2). – P.303–16; doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.015;
178. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis / C. Chapron, C. Souza, B. Borghese, M.C. Lafay-Pillet, P. Santulli, G. Bijaoui, F. Goffinet, D. De Ziegler // *Hum Reprod.* – 2011. – Vol.26(8). – P.2028–2035. doi: 10.1093/humrep/der156;
179. Persistence of dysmenorrhea and nonmenstrual pain after optimal endometriosis surgery may indicate adenomyosis / J.D. Parker, M. Leondires, N. Sinaii, A. Premkumar, L.K. Nieman, P. Stratton // *Fertil Steril.* – 2006. – Vol.86(3). – P.711-715. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.030;

180. Potential role of cervicovaginal extracellular particles in diagnosis of endometriosis / D.C. Muth, M.A. McAlexander, L.J. Ostrenga, et al. // BMC. – 2015. – Vol.11 – P.187. doi: 10.1186/s12917-015-0513-7;
181. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study / L. Saraswat, D.T. Ayansina, K.G. Cooper, S. Bhattachara, D. Miligkos, A.W. Horne, // BJOG. – 2016. – Vol.124, №3. – P.444-452. doi: 10.1111/1471-0528.13920;
182. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment / C.W. Park, M.H. Choi, K.M. Yang, I.O. Song // Clin Exp Reprod Med. – 2016. – Vol.43. – P.169-73. doi: 10.5653/term.2016.43.3.169;
183. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy / T. Bergholt, L. Eriksen, N. Berendt, M. Jacobsen, J.B. Hertz // Hum Reprod. – 2001. – Vol.16(11). – P.2418-2421;
184. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review / E.B. Janssen, A.C. Rijkers, K. Hoppenbrouwers, C. Meuleman, T.M. D’Hooghe // Hum Reprod Update. – 2013. – Vol.19(5). – P.570-582; doi: 10.1093/humupd/dmt016;
185. Prolactin role in the bovine uterus during adenomyosis / M. Łupicka, B.M. Socha, A.A. Szczepańska, A.J. Korzekwa // Domestic Animal Endocrinology. – 2017. – Vol.58. – P.1-13 doi: 10.1016/j.domaniend.2016.07.003;
186. Reproductive performance of severely symptomatic women with uterine adenomyoma who wanted preservation of the uterus and underwent combined surgical-medical treatment / W.H. Chang, K.C. Wang, N.R. Lee, N. Huang, W.H. Su, H.T. Chao et al. // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2013. – Vol.52(1). – P.39-45. doi: 10.1016/j.tjog.2013.01.007;

187. Risk factors for adenomyosis / F. Parazzini, P. Vercellini, S. Panazza, L. Chatenoud, S. Oldani, P.G. Crosignani // *Hum Reprod.* – 1997. – Vol.12(6). – P.1275-1279;
188. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis / H.S. Kim, T.H. Kim, H.H. Chung, Y.S. Song // *Br J Cancer.* – 2014. – Vol.110, №7. – P.1878-1890. doi: 10.1038/bjc.2014.29;
189. Risk factors and biomarkers for the recurrence of ovarian endometrioma: about the immunoreactivity of progesterone receptor isoform B and nuclear factor kappa B / A.R. Han, T.H. Lee, S. Kim, H.Y. Lee // *Gynecol Endocrinol.* – 2017. – Vol.33(1). – P.70-74. doi: 10.1080/09513590.2016.1205580;
190. Role of benign ovarian cysts in the development of adenomyosis / S. Alam, S. Ahmad, M.M. Khan et al. // *Saudi Med J.* – 2016. – Vol.37(9). – P.963-7; doi: 10.15537/smj.2016.9.13599;
191. Role of glutathione S-transferases in detoxification of a polycyclic aromatic hydrocarbon, methylcholanthrene / S. Dasari, M.S. Ganjayi, P. Yellanurkonda, S. Basha, B. Meriga // *Chem Biol Interact.* – 2018. – 294. – P.81-90. doi: 10.1016/j.cbi.2018.08.023;
192. Ryan, G.L. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea / G.L. Ryan, A. Stolpen, B.J. Van Voorhis // *Obstetrics and gynecology.* – 2006. – Vol.108(4). – P.1017-1022. doi: 10.1097/01.AOG.0000237163.98010.b3;
193. Sakhel, K. Sonography of adenomyosis / K. Sakhel, A. Abuhamad // *J Ultrasound Med.* – 2012. – Vol.31(5). – P.805-808;
194. Sasson, I.E. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis / I.E. Sasson, H.S. Taylor // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol.1127. – P.106-115;
195. Shah, P.S. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic and meta-analysis / P.S. Shah, J. Zao; Knowledge Synthesis Group of preterm/LBW births // *BJOG.* – 2009. – Vol.116(11). – P.1425-42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02278.x;

196. Shrestha, A. Understanding clinical features of adenomyosis: a case control study / A. Shrestha, L.B. Sedai // *Nepal Med Coll J.* – 2012. – Vol.14(3). – P.176-179;
197. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study / A.N. Viswanathan, D. Feskanich, I. De Vivo et al. // *Int J Cancer.* – 2005. – Vol.114(6). – P.996-1001. doi: 10.1002/ijc.20821;
198. Sotnikova, N. Cytokine network of eutopic and ectopic endometrium in women with adenomyosis / N. Sotnikova, I. Antsiferova, A. Malysheva // *Am J Reprod Immunol.* – 2002. – Vol.47(4). – P. 251-5;
199. Struble, J. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition / J. Struble, S. Reid, M.A. Bedaiwy // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2016. – Vol.23(2). – P.164-185. doi: 10.1016/j.jmig.2015.09.018;
200. Taylor, A.H. Estradiol and tamoxifen enhance invasion of endometrial stromal cells in a three-dimensional coculture model of adenomyosis / A.H. Taylor, V. Kalathy, M. Habiba // *Fertil Steril.* – 2014. – Vol.101(1). – P.288-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.042;
201. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysee, R. Romero // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol.204. – P.193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009;
202. The current management of deep endometriosis. A systematic review / M. de Paula Anders, G.M. Borrelli, R.M. Kho, M.S. Abrão // *Minerva Ginecol.* – 2017. – May 25. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04082-5;
203. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary / A.M. Sanchez, P. Viganò, E. Somigliana, P. Panina-Bordignon, P. Vercellini, M. Candiani // *Hum Reprod Update.* – 2014. – Vol.20(2). – P.217-30; doi: 10.1093/humupd/dmt053;

204. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? / I. Brosens, I. Derwig, J. Brosens, L. Fusi, G. Benagiano, R. Pijnenborg / *Hum Reprod.* – 2010. – Vol.25(3). – P.569-74. doi: 10.1093/humrep/dep474;
205. The impact of adenomyosis on women's fertility / T. Harada, Y.M. Khine, A. Kaponis, T. Nikellis, G. Decavalas, F. Taniguchi // *Obstet Gynecol Surv.* – 2016. – Vol.71(9). – P.557-68. doi: 10.1097/OGX.000000000000346;
206. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis / J. Sheng, W.Y. Zhang, J.P. Zhang, D. Lu // *Contraception.* – 2009. – Vol.79(3). – P.189-193. doi: 10.1016/j.contraception.2008.11.004;
207. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth / F. Gotsch, R. Romero, O. Erez, E. Vaisbuch, J.P. Kusanovic, S. Mazaki-Tovi, S.K. Kim, S. Hassan, L. Yeo // *J Matern-Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22(S2). – P. 5-23;
208. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review / L.N. Heidemann, D. Hartwell, C.H. Heidemann, K.M. Jochumsen // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014. – Vol. 93(1). – P.20-31. doi: 10.1111/aogs.12255;
209. The role of glutathione S-transferase P in signaling pathways and S-glutathionylation in cancer / K.D. Tew, Y. Manevich, C. Grek et al. // *Free Radic Biol Med.* – 2011. – Vol.51(2). – P.299-313. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.04.013;
210. The role of hysteroscopy in the diagnosis and treatment of adenomyosis / A. Di Spiezio Sardo, G. Calagna, F. Santangelo et al. // *Biomed Res Int.* – 2017;2017:2518396. doi: 10.1155/2017/2518396;
211. The WNT/ β -catenin signaling pathway and expression of survival promoting genes in luteinized granulosa cells: endometriosis as a paradigm

- for a dysregulated apoptosis pathway / A.M. Sanchez, P. Viganò, F. Quattrone, L. Pagliardini, E. Papaleo, M. Candiani, P. Panina-Bordignon // *Fertil Steril*. – 2014. – Vol.101(6). – P.1688–96; doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.040;
212. Transforming growth factor β 1 signaling coincides with epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis in mice / M. Shen, X. Liu, H. Zhang, S.W. Guo // *Hum Reprod*. – 2016. – Vol.31(2). – P.355-69. doi: 10.1093/humrep/dev314;
213. Transvaginal sonographic criteria for the diagnosis of adenomyosis based on histopathologic correlation / Y.L. Sun, C.B. Wang, C.Y. Lee, T.H. Wun, P. Lin, Y.H. Lin, C.C. Tseng // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol.49(1). – P.40-44. doi: 10.1016/S1028-4559(10)60007-1;
214. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique / A. Saremi, H. Bahrami, P. Salehian, N. Hakak, A. Pooladi // *Reprod Biomed Online*. – 2014. – Vol.28(6). – P.753-60. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.008;
215. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril online*. – 2014. – Vol101(4). – P.927-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012;
216. Tremellen, K.P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages / K.P. Tremellen, P. Russell // *J Reprod Immunol*. – 2012. – Vol.93(1). – P.58-63. doi: 10.1016/j.jri.2011.12.001;
217. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis / M.G. Ibrahim, V. Chiantera, S. Frangini, S. Younes, C. Köhler, E.T. Taube, J. Plendl, S. Merchsner // *Fertil*

- Steril. – 2015. – Vol.104(6). – P.1475-83.e1-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.002;
218. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology / M. Bazot, A. Cortez, E. Daraï et al. // Human reproduction. – 2001. – Vol.16(11). – P.2427-2433;
219. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy / R. Champaneria, P. Abedin, J. Daniels, M. Balogun, K.S. Khan. //Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2010. – Vol.89(11). – P.1374-1384. doi: 10.3109/00016349.2010.512061;
220. Understanding adenomyosis: a case control study / F.A. Taran, A.L. Weaver, C.C. Coddington, E.A. Stewart // Fertil Steril. – 2010. – Vol.94(4). – P.1223-1228. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.049;
221. Uterine adenomyosis and *in vitro* fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, D. Consonni, D. Dridi, B. Bracco, M.P. Frattaruolo, E. Somigliana // Hum Reprod. – 2014. – Vol.29(5). – P. 964-77. doi: 10.1093/humrep/deu041;
222. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification / S. Gordts, J.J. Brosens, L. Fusi, G. Benagiano, I. Brosens // Reprod Biomed Online. – 2008. – Vol.17(2). – P.244-248;
223. Uterine Artery Embolization for Adenomyosis: Percentage of Necrosis Predicts Midterm Clinical Recurrence / S.H. Bae, M.D. Kim, G.M. Kim, S.J. Lee, S.I. Park, J.Y. Won et al. // J Vasc Interv Radiol. – 2015. – Vol.26(9). – P.1290-1296.e2. doi: 10.1016/j.jvir.2015.04.026;
224. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis / A.M. de Bruijn, M. Smink, P.N.M. Lohle, J.A.F. Huirne, J.W.R. Twisk, C. Wong, L. Schoonmade, W.J.K. Hehenkamp // J Vasc Interv Radiol. – 2017. – Vol.28(12). – P.1629-1642.e1 doi: 10.1016/j.jvir.2017.07.034;

225. Vigano, P. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis / P. Vigano, L. Corti, N. Berlanda // *Fertil Steril*. – 2015. – Vol.104(4). – P.802-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.030;
226. Visceral syndrome in endometriosis patients / K.E. Hansen, U.S. Kesmodel, E.B. Baldursson et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2014. – Vol.179. – P.198-203. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.024;
227. Wang, P.H. Endometrial receptivity and adenomyosis / P.H. Wang // *Taiwan J Obstet Gynecol*. – 2018. – Vol.57(5). – P.625-626. doi: 10.1016/j.tjog.2018.08.002;
228. Wang, X.W. Diagnostic value of transvaginal color Doppler ultrasound on endometrial lesions / X.W. Wang, J.W. Tian, H.K. Wang // *Eur J Gynaecol Oncol*. – 2016. – Vol.37(6). – P.842-845;
229. WDR-23 and SKN-1/Nrf2 coordinate with the BLI-3 dual oxidase in response to iodide-triggered oxidative stress / Z. Xu, Y. Hu, Y. Deng et al. // *G3 (Bethesda)*. – 2018. pii: g3200586.2018. doi: 10.1534/g3.118.200586 [Epub ahead of print];
230. Whitaker, L. Abnormal uterine bleeding / L. Whitaker, H.O. Critchley // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2016. – Vol.34. – P.54-65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012;
231. Yeung, P. Endometriosis in adolescents: a systematic review / P. Yeung, S. Gupta, S. Gieg // *JEPPD*. – 2017. – Vol.9(1). – P.1-68. doi: 10.5301/je.5000264;
232. Zhang, L. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: selection criteria, efficacy, safety and fertility / L. Zhang, F. Rao, R. Setzen // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2017. – Vol.96(6). – P.707-714. doi: 10.1111/aogs.13159.

Алгоритм

- Шаг 1.** Если *дисменорея* $\leq 6,165145$ переходим к шагу 2, в противном случае у больного стадия 3, переходим к шагу 33;
- Шаг 2.** Если *дисменорея* ≤ 6 переходим к шагу 3, в противном случае переходим к шагу 10;
- Шаг 3.** Если *длительность МЦ* $\leq 25,26704$ переходим к шагу 4, в противном случае переходим к шагу 7;
- Шаг 4.** Если *дисменорея* $\leq 4,009462$ переходим к шагу 5, в противном случае у больного стадия 2;
- Шаг 5.** Если *число фолликулов* $\leq 4,3$ переходим к шагу 6, в противном случае у больного стадия 1;
- Шаг 6.** Если *ЛМА* $\leq 1,44674$ переходим к шагу 7, в противном случае у больного стадия 1;
- Шаг 7.** Если *выбухание эндометрия* = да, то у больного стадия 1, в противном случае у больного стадия 2, в обоих случаях переходим к шагу 33;
- Шаг 8.** Если *длина матки* $\leq 31,36664$ переходим к шагу 9, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;
- Шаг 9.** Если *боль вне менструации* $\leq 3,166667$, то у больного стадия 1, в противном случае переходим к шагу 10;
- Шаг 10.** Если *длительность МЦ* $\leq 26,5$, то у больного стадия 2, в противном случае – стадия 1, переходим к шагу 33;
- Шаг 10.** Если *кровоточащие гетеротопии* = нет, то переходим к шагу 12, в противном случае переходим к шагу 14;
- Шаг 12.** Если *число фолликулов* ≤ 4 переходим к шагу 13, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;
- Шаг 13.** Если *длительность МЦ* $\leq 26,5$, то у больного стадия 2, в противном случае у больного стадия 1, переходим к шагу 33;

Шаг 14. Если *кровоточащие гетеротопии* = нет, то переходим к шагу 15, в противном случае переходим к шагу 17;

Шаг 15. Если *число фолликулов* ≤ 4 переходим к шагу 16, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;

Шаг 16. Если *число фолликулов* $\leq 3,5$, то у больного стадия 2, в противном случае у больного стадия 1, переходим к шагу 33;

Шаг 17. Если *толщина матки* $\leq 20,049$, то переходим к шагу 18, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;

Шаг 18. Если *длительность МЦ* $\leq 26,18475$, то переходим к шагу 19, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;

Шаг 19. Если *дефекты эндометрия* = да, то переходим к шагу 20, в противном случае переходим к шагу 21;

Шаг 20. Если *боль вне менструации* $\leq 1,5$, то у больного стадия 3, в противном случае у больного стадия 2, переходим к шагу 33;

Шаг 21. Если *число фолликулов* $\leq 3,785714$, то у больного стадия 3, в противном случае переходим к шагу 22;

Шаг 22. Если *некровоточащие гетеротопии* = да, то у больного стадия 2, в противном случае – стадия 3, переходим к шагу 33;

Шаг 33. Завершение работы алгоритма.

Из алгоритма становится объяснимым столь высокий рейтинг у *дисменореи* – если дисменорея $> 6,165$, то больных следует отнести к стадии 3 и, таких больных оказалось 14 из 25 – более 50%.

Работу алгоритма можно проиллюстрировать на примере. Предположим у больной А. дисменорея равна 5, длительность МЦ составляет 27, количество фолликулов – 4, ЛМА – 0,87, боль вне менструации – 4, длина матки – 25, передне-задний размер матки – 20, есть выбухание эндометрия, кровоточащие гетеротопии. Сделаем прогноз стадии при помощи алгоритма.

Шаг 1. Так как *дисменорея* $\leq 6,165145$ переходим к шагу 2;

Шаг 2. Так как *дисменорея* ≤ 6 переходим к шагу 3;

Шаг 3. Так как *длительность МЦ* $> 25,26704$ переходим к шагу 7;

Шаг 7. Так как *выбухание эндометрия* = да, то у больной стадия 1, переходим к шагу 33;

Шаг 33. Завершение работы алгоритма.

Архитектура двухслойного персептрона указана в столбце 2.
Таблица. Характеристики пяти лучших сетей классификации

N	Топология	Обучающая произв.	Тестовая произв.	Контрольная произв.	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция актив. нейронов	Функция актив. выходного
1	MLP 17-3-3	94,328	100,000	50,000	BFGS 49	SOS	Exponentially	Logistic
2	MLP 17-7-3	92,647	100,000	50,000	BFGS 53	SOS	Exponentially	Identity
3	MLP 17-9-3	94,117	100,000	75,000	BFGS 37	SOS	Logistic	Identity
4	MLP 17-10-3	95,588	100,000	62,500	BFGS 69	SOS	Exponentially	Exponentially
5	MLP 17-3-3	95,588	100,000	50,000	BFGS 60	SOS	Exponentially	Logistic

Первое число указывает на количество переменных в модели сети, вычисляется как сумма числа количественных показателей (5) и числа качественных (6), умноженных на 2, так как принимают два значения – *да*, *нет*. Второе и третье – число скрытых и выходных нейронов в модели. В трех последующих столбцах таблицы отображены производительности сетей в трех выборках. Чем больше производительность, тем точнее прогноз. Максимально возможная производительность равна 100%. В последних столбцах указаны алгоритм обучения нейронных сетей, функция ошибки, функции активации скрытых и выходных нейронов. Для всех нейронных сетей, указанных в таблице, был использован алгоритм обучения Бройдена-Флетчера-Гольдфарба-Шанно (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) – BFGS, итерационный квазиньютоновский метод численной оптимизации. Цифра рядом с наименованием алгоритма обучения указывает на количество итераций, за которые сеть была обучена. В столбце 7 таблицы указана функция ошибки SOS, используемая в процессе обучения – корень из суммы квадратов отклонений предсказанной переменной от исходной. В программе предусмотрены следующие функции активации: тождественная (*identity*),

логистическая (*logistic*), гиперболическая (*hyperbolic*), экспонента (*exponentially*), синус (*sinus*), тождественная (*identity*), софтмакс – обобщенная логистическая (*softmax*).

Анализ производительности обучающей, контрольной и тестовой выборки показал, что наилучшей прогностической способностью обладают сети под номером 3 и 4. Для выбора наилучшей из них был произведен сравнительный анализ ошибок классификации. Обе сети допустили одинаковое количество ошибок классификации, поэтому для последующего сравнения использовали цену ошибочной классификации. Смысл цен ошибочных классификаций достаточно прост – цена выше, если больные ошибочно классифицируются по 2 удаленным классам 1 и 3; цена – ниже, если больные ошибочно классифицируются по двум соседним классам 1 и 2, 2 и 3. С точки зрения применяемой методики лечения, ошибочное отнесение пациента к третьей стадии опасно, т.к. подразумевает возможное хирургическое вмешательство. На основе вышесказанного была построена матрица цен ошибок классификации.