

На правах рукописи

Безруков Алексей Геннадьевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ,  
АССОЦИИРОВАННОГО С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ  
ЭНДОМЕТРИОЗОМ И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ  
ЯИЧНИКОВ.**

14.01.01 — акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Волгоград – 2018

Работа выполнена 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), гинекологическое отделение.

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, доцент **Пономарев Владислав Викторович**

**Официальные оппоненты:**

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

**Гаспарян Сусанна Арташесовна** доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ставропольский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Волгоградского государственного медицинского университета [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

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

Селихова Марина Сергеевна

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность.** Синдром поликистозных яичников (СПЯ), как и наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), характеризуется широкой распространенностью и частота этих нозологий достигает 10-70% (Дамдинова Л.В., Лещенко О.Я. 2016, Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Шереметьева Е.В., Деркач Д.А., Пономарева Т.А.и соавт. 2016г, Azziz R., Carmina Z., et al. (2016г); Lin L, Yang J, Ding Y, et al 2014г). Ряд исследователей выдвинули предположение о связи генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников (Soules MR, Makinac LR, Bury R, Poindexter A. 1976; Brincat M, Galea R, Buhagiar A.. 1994), которые выявили, что 10% пациенток с бесплодием страдают и СПЯ, и эндометриозом. P.G. McGovern et al. 2007 ,McGovern PG, Legro RS, Myers ER, et al рассуждали о важности скрининга других причин бесплодия при СПЯ. При восстановлении овуляторного статуса при СПЯ бесплодие становится необъяснимым, при этом у 50% из них был установлен эндометриоз при лапароскопии (McGovern PG, Legro RS, Myers ER, et al; 2007).

Особенностью сочетания НГЭ и СПЯ у пациенток является наличие субфертильности. Однако, вопросы бесплодия, субфертильности, прегравидарной подготовки при сочетании СПЯ и НГЭ до сегодняшнего дня не выяснены.

**Степень разработанности темы.** Проблеме лечения бесплодия при СПЯ и при НГЭ уделено на сегодняшний день большое внимание (Scicchitano P, Dentamaro I, Carbonara R, Bulzis G, Dachille A, Caputo P, et al. . 2012; S. Senapati, M.D. Sammel, C. Morse, K.T. Barnhart – 2016) Однако, сниженный репродуктивный потенциал у пациенток с СПЯ в сочетании с НГЭ остается загадкой (Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman, D, D’Hooghe T. 2009). Принимая во внимание высокую градацию эндометриоза у пациенток с СПЯ и бесплодием, можно полагать, что именно СПЯ может предвосхищать/предшествовать развитию генитального эндометриоза (S. Nalliah, M. Ganesalingam, R. Jegasothy – 2008 ). Дисфункциональные изменения ооцитов и стероидных гормонов, ответственных за фолликулогенез, приводят к различным заболеваниям, включая синдром поликистоза яичников, овариальный рак, преждевременную недостаточность яичников (J.S. Richards, S.A. Pangas – 2010), эндометриоз ( S. Aviel-Ronen, D. Soriano, E.Shmuel, et al.– 2014) и кисты яичников (Nahum, G.G., Kaunitz, A.M., Rosen, K., Schmelter, T. and Lynen, R. 2015).

Выполненный М. Kori et al. (2016) мета-анализ подчеркивают потенциальную тенденцию развития СПЯ и эндометриоза к онкогенезу,

что определяет многогранность проводимых исследований и их практическую значимость.

**Цель исследования:** повысить частоту наступления беременности и ее вынашивания у пациенток с бесплодием на фоне сочетания синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза путем разработки и внедрения индивидуальных программ ведения.

**Задачи исследования:**

- • Изучить факторы риска развития женского бесплодия при сочетанной гинекологической патологии: синдроме поликистозных яичников и наружном генитальном эндометриозе для создания “портрета” симультанной патологии.
- • Определить гормональный статус при бесплодии на фоне симультанной патологии (синдром поликистозных яичников и наружный генитальный эндометриоз) с акцентом на состояние яичникового резерва.
- • Выявить соотношение овуляторных и ановуляторных менструальных циклов у пациенток с бесплодием на фоне сочетанной гинекологической патологии: синдром поликистозных яичников и наружный генитальный эндометриоз.
- • Определить влияние гормонального и биохимического статуса при симультанной патологии на клиническую картину и возможные осложнения.
- • Изучить ультразвуковые маркеры бесплодия при сочетании синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза.
- • Разработать, внедрить и оценить программу ведения пациенток с бесплодием на фоне сочетания синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза.
- **Научная новизна.**

Впервые проведен анализ клинической картины и выявлены факторы риска, характерные для течения симультанной патологии (СПЯ и НГЭ) у пациенток с бесплодием.

Впервые определена роль гормонального фона при симультанной патологии у пациенток с бесплодием.

Впервые определена роль гомоцистеина и его повышения при симультанной патологии.

Так же впервые выявлены параллели между передне-задним размером матки по УЗИ и наличием СПЯ ; между гомоцистеином и объемом

яичников, передне-задним размером матки и гомоцистеином, АМГ и объемом яичников, между объемом яичников и КАЭ.

Впервые был разработан алгоритм ведения пациенток с бесплодием при симультанной патологии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы:**

По результатам и итогам выполненной работы были разработаны клинические, лабораторные и ультразвуковые критерии диагностики бесплодия при сочетанной патологии (СПЯ и НГЭ).

Полученные данные позволяют расширить представления о патогенезе симультанных заболеваний в гинекологии.

Выявленные кардио-метаболические риски при симультанной патологии и разработанная тактика ведения данной группы пациенток, включающая определение гомоцистеина, консультирование кардиолога, введение суточного мониторинга ЭКГ и АД, позволяет сократить сердечно-сосудистые осложнения у пациенток с метаболическими нарушениями на фоне симультанной патологии. Выявленные повышенные уровни коэффициента активности эндометриоза у пациенток с бесплодием на фоне СПЯ и НГЭ могут быть использованы как маркер присутствия генитального эндометриоза.

Теоретическая значимость работы заключается в разработке новых критериев диагностики бесплодия при симультанной патологии.

Практическая значимость работы заключается в разработке дифференцированного подхода к терапии пациенток с симультанной патологией в зависимости от превалирования симптоматики СПЯ или НГЭ, что позволило повысить процент наступления и вынашивания беременности.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Диссертационное исследование было выполнено 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. Исследование проводилось в рамках научной работы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп», номер государственной регистрации 01201050303 в период с октября 2012 года по май 2017 года. Всего для исследования было отобрано 117 пациенток: 1 группу составили 31 пациентка (26,5%) с СПЯ и НГЭ, 2 группу – 33 пациентки (28,2%) с

СПЯ, 3 группу 32 пациентки (27,35%) с НГЭ и 4 группу 21 пациентка (17,95%) здоровые (группа контроля).

На первом этапе проведен анализ 1257 историй болезни пациенток с бесплодием, находившихся на стационарном лечении и обследовании в гинекологическом отделении ККБ №2, из их числа пациенток с сочетанием СПЯ и НГЭ было 14,64%.

Основанием для формирования клинических групп был патоморфологический диагноз биоптатов яичников, брюшины малого таза, полученный при лапароскопии по поводу бесплодия. Сформированы четыре группы: 1 группа пациентки с бесплодием с сочетанием синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза, 2 группа пациентки с бесплодием на фоне СПЯ, 3 группа пациентки с бесплодием на фоне НГЭ, 4 группа здоровые пациентки (контрольная группа), поступившие для проведения хирургической стерилизации.

Критерии включения: пациентки с бесплодием, страдающие НГЭ, СПЯ или их сочетанием, возраст от 18 до 45 лет, с отсутствием гормонального лечения гинекологической патологии в течении последних 6 месяцев, способные выполнять условия протокола и давшие письменное информированное согласие.

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

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Внедрение разработанного алгоритма ведения пациенток с бесплодием на фоне симультанного сочетания синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза способствовало повышению частоты наступления беременности на 38,8% в сравнении со стандартным их ведением, снижению угрозы прерывания беременности в I триместре на 61,2% и частоты преждевременных родов на 20,4%.

2. Разработанные персонифицированные алгоритмы ведения пациенток с бесплодием на фоне симультанного сочетания гинекологической патологии (СПЯ и НГЭ) способствуют не только наступлению беременности, но и направлены на профилактику сердечно-сосудистых осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде.

3. Определены корреляционные связи, характерные для пациенток с бесплодием на фоне симультанной патологии (СПЯ и НГЭ) и передне-задним размером матки, при  $R=0,346$ , а также между уровнем гомоцистеина и объемом яичников ( $R=0,591$ ), гомоцистеином и передне-задним размером матки ( $R=0,619$ ), объемом яичников и АМГ ( $R=0,488$ ).

4. Разработанный и внедренный в практику алгоритм привел к увеличению частоты наступления беременности в 1,7 раза, вынашивание беременности увеличилось 1,3 раза и повышение оценки новорожденных по шкале АПГАР, рожденных от матерей с симультанной патологией, составило 16,4%.

#### **Личный вклад автора в проведении исследования.**

Автор самостоятельно выбрал направление настоящего исследования, поставил цель и задачи, провел сбор данных анамнеза у пациенток с бесплодием на фоне изучаемой гинекологической патологии, проведен отбор пациенток для клинических групп. Полученные результаты клиничко-лабораторных показателей, ультразвуковых данных проанализированы в соответствии с критериями, которые аспирант разработал самостоятельно. Им сформирована исследовательская база данных для статистической обработки. Автором самостоятельно проведены все исследования, клиническое наблюдение и лечение, систематизация полученных данных, статистическая обработка и анализ результатов

#### **Степень достоверности полученных результатов.**

Статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. Для сравнения средних значений показателей в группах пациентов использован параметрический t-критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Краскера-Уоллиса, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, Вилкоксона и критерий знаков. Рассчитывали числовые характеристики показателей: количество женщин в группах (N), среднее (M), стандартную ошибку среднего (m). Для анализа корреляционных связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. С целью вычисления прогнозных значений показателей липидного спектра, углеводного обмена и др. использовали множественный регрессионный анализ. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне  $p < 0,05$  [42].

#### **Апробация и внедрение результатов в практику.**

Результаты представленного исследования используются в работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (350012, Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2), государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края (350063, г. Краснодар, ул. Площадь Победы, 1), что подтверждается актами внедрения. Материалы диссертации используются в учебном процессе у клинических ординаторов, аспирантов и курсантов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»

Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: клинических конференциях кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4), региональных и всероссийских конференциях: на юбилейной научно-практической конференции «Перинатальные центры: вчера, сегодня, завтра», г. Геленджик (Кабардинка), 10-11 октября 2013 г; на Международном конгрессе по репродуктивной медицине, Москва, 17-20<sup>th</sup> января 2017; на 12 Европейском конгрессе по гинекологии (12 Congress of the European Society of Gynecology) октябрь 2017, Барселона.

#### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация написана на русском языке, изложена на 143 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 13 таблицами и 58 рисунками. Библиография включает 197 научных литературных источников, в том числе 49 на русском и 148 на иностранных языках.

#### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

У пациенток всех групп определяли показатели общего анализа крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, гематокрит); биохимические показатели крови (гомоцистеин - предварительно в течение 24 часов исключали белок, фолиевую кислоту, показатели СА-125 на 2-3 и 7-9 дни менструального цикла, после чего путем деления показателя, полученного на 2-3 день на показатель, полученный на 7-9 день рассчитывали коэффициент активности эндометриоза - КАЭ). Определяли С-пептид, гликозилированный гемоглобин и инсулин в сыворотке крови. Исследование проводили на анализаторе Cobas Integra, Cobas Emira («Roche», Швейцария). Проводился расчет индексов Саго, НОМО.

У обследованных определяли уровень гормонов крови на 2-3 дни менструального цикла натощак: с 08.00 до 09.00 часов: общий тестостерон (Т), свободный тестостерон (свТ), пролактин (Прл), кортизол, 17-ОП, дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), индекс андрогенизации, тиреотропный гормон (ТТГ), глобулины, связывающие половые гормоны (ГСПГ). Яичниковый резерв определяли при помощи фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), антимюллерового гормона (АМГ). Исследования проводили с

использованием гормонального анализатора Cobas Core II («Roche», Швейцария) и тест-систем иммунохемилюминесценции «IMMULITE».

С целью определения состояния органов малого таза применяли ультразвуковое исследование (УЗИ) на 5-7 дни МЦ трансвагинальным доступом на аппарате Toshiba SAL35A (Япония).

При этом оценивали морфологию яичников: количество антральных фолликулов (на 2-3 дни менструального цикла), толщину капсулы, экзогенность стромы, объем яичника. Оценивали также размеры матки (продольный, поперечный, передне-задний), толщину эндометрия.

Пайпель-биопсию проводили на 19-23 дни МЦ при помощи аспирационного зонда.

Лапароскопия проводилась стандартным методом на аппарате фирмы HOKINS (Karl Storz), сопровождалась взятием биопсии яичников, брюшины малого таза с последующим проведением гистологического исследования биоптатов.

Клиническая часть работы проведена в дизайне рандомизированного контролируемого открытого исследования. Перед началом исследования было получено разрешение Локального Этического Комитета. Все обследования проводились согласно протоколам оказания медицинской помощи (Приказ Минздрава России от 01 ноября 2012 г. №507н; Приказ Минздрава РФ от 30.08.2012 г. №107н и в соответствии с требованием Постановления Правительства Российской Федерации от 04 октября 2012 г. №1006).

Распределение по возрасту в клинических группа распределялся следующим образом:

В возрастном аспекте оказалось, что в 1, 2 и 3 группах статистически достоверная разница была в возрасте с группой контроля (4-я группа),  $p < 0,0001$ , диаграмма размаха возраста по группам представлена на Рисунке 2.

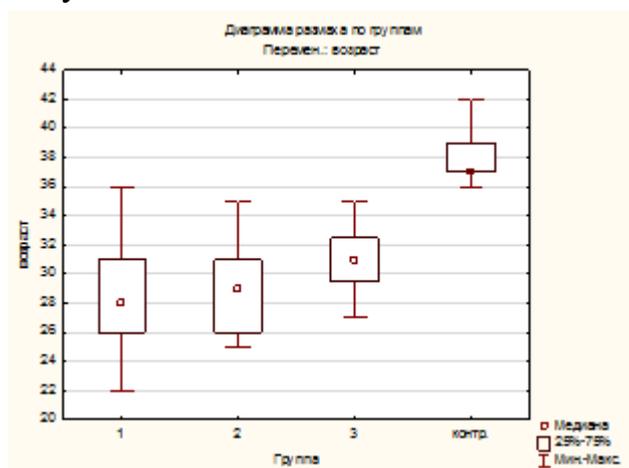


Рисунок 2. Диаграмма размаха по возрасту в группах.

Известно, что индекс массы тела (ИМТ) характеризует метаболические нарушения, характерные для СПЯ. При анализе ИМТ в группах исследования оказалось, что у пациенток с СПЯ и сочетанием СПЯ и НГЭ в отличие от пациенток только с наружным генитальным эндометриозом, характерным является большой разброс в величине ИМТ. При этом ИМТ в 3 группе был ниже, чем в группе контроля: 23,7кг/м<sup>2</sup>. Таким образом, для пациенток 1 и 2 групп, характерным является повышенная масса тела, что приводит к инсулинорезистентности и способствует подавлению овуляции.

Отличительной особенностью 1, 2 и 3 групп является высокий уровень инфекционно-вирусных заболеваний в препубертате и пубертате: в 1 группе у 83,33%; во 2-ой у 91,07%, в 3-ей у 68,42%, что способствовало нарушению репродуктивного здоровья.

Таблица 4 – Характеристика менструальной функции в группах исследования

Менструации	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
Возраст начала, лет	11,645±1,0 18 [11,0-12,0]	13,788±0,92 7 [13,0-14,0]	10,688±0,69 3 [10,0-11,0]	12,190±0,98 1 [12,0-12,0]
Количество дней	4,871±0,88 5 [4,0-6,0]	3,333±0,736 [3,0-4,0]	5,438±0,619 [5,0-6,0]	3,524±0,512 [3,0-4,0]
Длительность в МЦ, дни	26,194±2,4 28 [25,0-27,0]	32,455±2,52 6 [30,0-35,0]	25,125±1,28 9 [24,0-26,0]	28,762±0,99 5 [28,0-30,0]

Менструальный анамнез имеет статистически достоверные отличия между группами: более ранние менархе были в 3 группе, затем у пациенток с сочетанием НГЭ и СПЯ (1 группа) и наиболее поздно наступала менархе у пациенток 2 группы. Интересен тот факт, что хотя минимум начала менархе в группе контроля был в 10 лет, а максимум в 14 лет, верхняя и нижняя квартили составили среди пациенток 4 группы 12 лет, что подчеркивает нормальное функционирование репродуктивной системы среди здоровых обследованных.

По длительности менструации лидировали пациентки 3 группы (бесплодие на фоне НГЭ), по длительности МЦ на первом месте были пациентки 2 группы с СПЯ

Нами доказано, что среди пациенток с СПЯ и НГЭ, а также их сочетанием, имеется статистически достоверная разница в длительности МЦ и самой менструации, а также времени ее начала в отличие друг от друга и от контрольной группы.

Частота нерегулярных циклов увеличивается только у пациенток с СПЯ, в отличие от пациенток с сочетанной гинекологической патологией (СПЯ и НГЭ).

Болезненные менструации характерны только для пациенток с НГЭ: 1 группа (61,29%) и 3 группа (65,63%).

По объему теряемой крови во время менструации лидировали пациентки с НГЭ (3 группа) - 65,63%, затем пациентки с сочетанием НГЭ и СПЯ (1 группа) – 58,06%.

По частоте сопутствующей гинекологической патологии лидировали пациентки 3 группы, которая выявлена у 53,13%, затем 1 группы - у 35,48% и во 2 группе гинекологическая сопутствующая патология была у 21,21%, при этом в контрольной группе только у 14,28%.

Проведенная пайпель-биопсия на 19-23 дни МЦ, с последующим гистологическим исследованием, показала: эндометрий фазы пролиферации (ФП) был у 84,85% во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ), у 41,94% в 1 группе (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ) и только у 9,38% в 3 группе (бесплодие на фоне НГЭ). А вот секреторный эндометрий (СЭ) чаще был в 3 группе – у 71,88%.

В 1 группе у 16,13% эндометрий ФП сочетался с полипом эндометрия (ПЭ), а СЭ сочетался с ПЭ у 9,6%. В 1 группе выявлено сочетание ФП с хроническим эндометритом (ХЭ) у 16,13% и СЭ с ХЭ у 6,45%. А вот во 2-ой группе сочетание ФП и ПЭ было несколько ниже (у 12,12%). В 3 группе у 12,5% сочетался эндометрий ФП и ХЭ, у 3,13% СЭ и ХЭ и у 3,13% СЭ и ПЭ. Данные математического анализа позволяют нам утверждать, что между представленными данными присутствует статистически значимая взаимосвязь,  $R=0,434$ .

Таким образом, наличие произошедшей овуляции (СЭ у 71,88%) более характерно для пациенток с генитальным эндометриозом, что

трактует необходимость искать другие причины бесплодия при данной патологии, связанные с проходимость маточных труб, фертильностью спермы полового партнера, наличием или отсутствием иммунологических нарушений и т.д. В отличие от пациенток с НГЭ, при синдроме поликистозных яичников отсутствие овуляции было выявлено у 84,85%, а при сочетании НГЭ и СПЯ только у 41,84%, что ниже в 2 раза, соответственно была овуляция в 1 группе у 58,16%. Среди пациенток с НГЭ овуляция отсутствовала у 9,38%, что ниже в 9 раз, чем при СПЯ и в 4,5 раза ниже, чем при сочетании СПЯ и НГЭ.

Были проанализированы симптомы гиперандрогении в группах.

Акне более характерны для пациенток 2 группы (бесплодие на фоне СПЯ) и было у 100%, на втором месте пациентки 1 группы - 87,1% (сочетание СПЯ и НГЭ), в 3 группе таких пациенток было всего 12,5% и в 4 группе они вовсе отсутствовали. Между переменными (группой больных и показателем) имеется сильная статистически значимая взаимосвязь,  $p < 0,0001$  и  $R = 0,756$ .

Жирные волосы чаще также встречались во 2 группе у 69,7%, в 1 группе у 41,94%, при этом индекс корреляции  $R = 0,46$ , то есть присутствует умеренная, близкая к сильной, статистически значимая взаимосвязь.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что боль характерна для пациенток 1 группы (64,52%) и 3-ей (46,88%). Клинические проявления гиперандрогении характерны для 2 группы (100% акне и у 69,7% жирные волосы) и 1-ой группы, в которой акне были у 87,1% и жирные волосы у 41,94%. В 3-ей группе акне были только у 12,5%, а жирных волос у пациенток не было вовсе. В 4 группе клинические признаки гиперандрогении отсутствовали. Таким образом, наличие гиперандрогении в клинике характерно для СПЯ, болевого синдрома для НГЭ, при сочетании патологии присутствует и болевой синдром (в 1,4 раза чаще, чем у пациенток с НГЭ), и клиника гиперандрогении (в 1,5 раза реже, чем у пациенток с СПЯ).

Гомоцистеин рассматривается как предиктор ССЗ и метаболических нарушений, сочетаясь с гиперандрогенией, он способствует ожирению и инсулинорезистентности.

Таблица 8 – Уровень гомоцистеина и фолиевой кислоты в группах исследования

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
Гомоцистеин, мкмоль/л	6,097±6,17 10,5-21,0]	7,139±4,846 13,1-21,6]	,05±1,875 4,8-6,75]	,343±1,0 4,8-5,6]
Фолиевая кислота, моль/л	2,884±4,218 10,4-16,8]	1,294±2,619 8,9-12,9]	8,3±2,421 17,15-19,85]	6,376±1,276 15,8-17,1]

Повышенный уровень отмечен в 1 и 2 группах: соответственно 16,0 мкмоль/л и 17,1 мкмоль/л. Между 1-3-ей, 1-4-ой и 2-3-ей, 2-4-ой группами имеется статистически достоверная разница ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, повышение уровня гомоцистеина характерно для групп с СПЯ или сочетанием с СПЯ. Следовательно и риски метаболических нарушений, развития сердечно-сосудистой патологии характерны для пациенток с поликистозными яичниками, что требует консультирования кардиолога и возможно суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления.

Уровень фолиевой кислоты ни в одной из групп не выходил за пределы нормы, при этом была статистически достоверная разница в ее уровне между 1-3 группами ( $p < 0,0001$ ) и 2-3 группами ( $p < 0,05$ ). Нами выявлено, что при гипергомоцистеинемии в 1 и 2 группах имеется статистически достоверное снижение уровня фолиевой кислоты в пределах нормальных ее показателей. Таким образом, риски сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений и инсулинорезистентности более характерны для пациенток 1 группы (бесплодие на фоне НГЭ и СПЯ) и для пациенток 2 группы (бесплодие на фоне СПЯ).

Согласно Роттердамскому консенсусу соотношение ЛГ/ФСГ рассматривается как специфический признак у 60% и более обследованных, возможно повышение периферических андрогенов происходит за счет активации овариальной продукции. Повышение соотношения ЛГ/ФСГ приводит к овариальной гиперплазии с прогрессивным повышением андрогенов, что замыкает порочный круг и усугубляет бесплодие.

Проведен анализ уровня андрогенов в исследуемых группах. Общий тестостерон, характеризующий биохимическую гиперандрогению, отличался между 1-3-ей, 2-3-ей и 2-4 группами и 1-4 группами. Он достоверно выше был в группах с бесплодием и СПЯ и при сочетании СПЯ и НГЭ. Однако, между 1 и 2 группами статистически достоверной разницы выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Имеется статистически достоверная разница в уровне свободного тестостерона в 1 и 2 группах относительно друг друга, а также относительно 3 и 4 групп. Он может быть использован для дифференциальной диагностики у пациенток с бесплодием при сочетании СПЯ и НГЭ, кроме этого, он может использоваться как маркер при проведении терапии в прегравидарный период. Однако, Европейское общество эндокринологов не рекомендует использовать его оценку считая, что он не отображает показатели биологически активного тестостерона. Правильным считается определение индекса свободных андрогенов или соотношение общего тестостерона и ГСПГ.

В 1 и 2 группах (СПЯ или сочетание СПЯ и НГЭ) показатели ГСПГ находятся на нижней границе нормы, что характерно для синдрома поликистозных яичников и клиники гиперандрогении индекс свободных андрогенов (ИСА), несколько повышен при наличии поликистозных яичников и может быть маркером как в постановке диагноза, так и при проведении прегравидарной терапии у пациенток с СПЯ и сочетанием СПЯ и НГЭ.

Изучение яичникового резерва при формирующейся гиперандрогении весьма актуально. Роль антимюллерового гормона при СПЯ, НГЭ и их сочетании до конца не выяснена.

Уровень АМГ варьировал от низкого до высокого в 1 группе, во 2 группе от нормального низкого до высокого, в 3 и 4 группах был низкий и нормально низкий. При этом средние показатели во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ) были высокими, в 1 группе (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) нормальными, в 3 и 4 группах нормально низкими.

Риски гиперстимуляции имеются в группах с СПЯ (1 и 2 группы). АМГ характеризует не только овариальный резерв, но и степень репродуктивного старения, а также качество ооцитов.

При изучении маркеров углеводного обмена в группах выявлена следующая тенденция : ИР выявлена во-второй группе- характерно для пациенток с СПЯ. В 1 и 3 группах также имеется тенденция к повышению уровня инсулина.

В критерии постановки диагноза СПЯ входит картина ультразвукового сканирования. Нами в группах исследования проведен анализ УЗИ-маркеров (Таблица 12).

Таблица 12 – Ультразвуковые данные групп исследования

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
Матка				
Длина, мм	47,613±2,011 [46,0-49,0]	45,606±2,561 [44,0-47,0]	45,125±2,352 [43,5-47,0]	45,429±1,326 [45,0-46,0]
Ширина, мм	36,267±2,664 [34,0-38,0]	33,848±1,603 3,0-45,0]	34,156±1,609 [33,0-35,5]	33,381±1,203 [33,0-34,0]
Передне-задний размер, мм	36,065±3,356 [34,0-38,0]	32,424±2,122 [32,0-34,0]	35,594±1,16 [35,0-36,0]	22,286±2,077 [22,0-24,0]
Правый яичник				
Длина, мм	41,065±3,021 [39,0-44,0]	44,0±1,5 [43,0-45,0]	32,719±1,114 [32,0-33,5]	31,0±1,414 [30,0-32,0]
Ширина, мм	36,323±4,861 [34,0-40,0]	39,758±1,714 [38,0-41,0]	25,75±1,191 [25,0-27,0]	21,667±2,008 [21,0-23,0]
Передне-задний размер, мм	33,71±4,887 [30,0-36,0]	39,152±2,238 [38,0-40,0]	19,906±1,445 [19,0-21,0]	20,238±1,48 [19,0-21,0]

Объем, см <sup>3</sup>	28,019±8,218 [22,7-34,5]	37,064±3,049 [34,5-38,8]	9,1±0,625 [8,8-9,55]	7,371±0,809 [6,9-7,9]
Диаметр фолликулов, мм	7,355±6,814 [5,0-6,0]	6,152±0,939 [5,0-7,0]	7,344±0,545 [7,0-8,0]	6,524±0,602 [6,0-7,0]
Количество фолликулов, абс	6,467±1,167 [6,0-7,0]	6,788±0,893 [6,0-7,0]	4,313±0,535 [4,0-5,0]	2,619±0,59 [2,0-3,0]
Левый яичник				
Длина, мм	38,355±4,841 [37,0-41,0]	45,394±2,304 [44,0-47,0]	30,531±1,367 [29,5-32,0]	30,476±1,436 [30,0-32,0]
Ширина, мм	36,935±6,738 [35,0-40,0]	42,455±2,705 [41,0-44,0]	25,063±1,294 [24,0-26,0]	21,476±1,601 [21,0-23,0]
Передне-задний размер, мм	32,903±5,325 [29,0-36,0]	39,636±2,247 [38,0-41,0]	19,594±3,425 [19,0-21,0]	19,524±1,401 [19,0-21,0]

Объем, см <sup>3</sup>	25,587±10,005 [21,2-30,5]	41,4±4,824 [37,9-44,8]	8,347±0,736 [8,0-8,7]	6,986±0,729 [6,5-7,5]
Диаметр фолликулов, мм	5,613±0,844 [5,0-6,0]	6,242±0,902 [6,0-7,0]	6,469±0,507 [6,0-7,0]	6,333±0,483 [6,0-7,0]
Количество фолликулов, абс	6,258±1,264 [6,0-7,0]	6,364±1,22 [5,0-7,0]	3,719±0,581 [3,0-4,0]	2,524±0,602 [2,0-3,0]
Эндометрий, мм	5,513±0,632 [4,9-6,1]	4,97±0,579 [4,5-5,2]	6,675±0,335 [6,5-6,9]	6,9±0,155 [6,8-7,0]

При СПЯ передне-задний размер матки может служить критерием отбора пациенток с подозрением на наличие поликистозных яичников, а при наличие наружного генитального эндометриоза отходит на второй план и не является достоверным.

Объем яичников достоверно отличается между всеми группами.

При сочетании СПЯ и НГЭ и только СПЯ статистической разницы в толщине эндометрия не выявлено ( $p > 0,05$ ), при этом имеется склонность в 1 и 2 группах к формированию «тонкого» эндометрия, что требует проведения терапии эстрогенами.

Повышение КАЭ может быть использовано в диф.диагностике не только при НГЭ, но и при сочетании генитального эндометриоза с поликистозными яичниками.

Проведенные исследования явились основанием для создания нами алгоритма, представленного на схеме 1

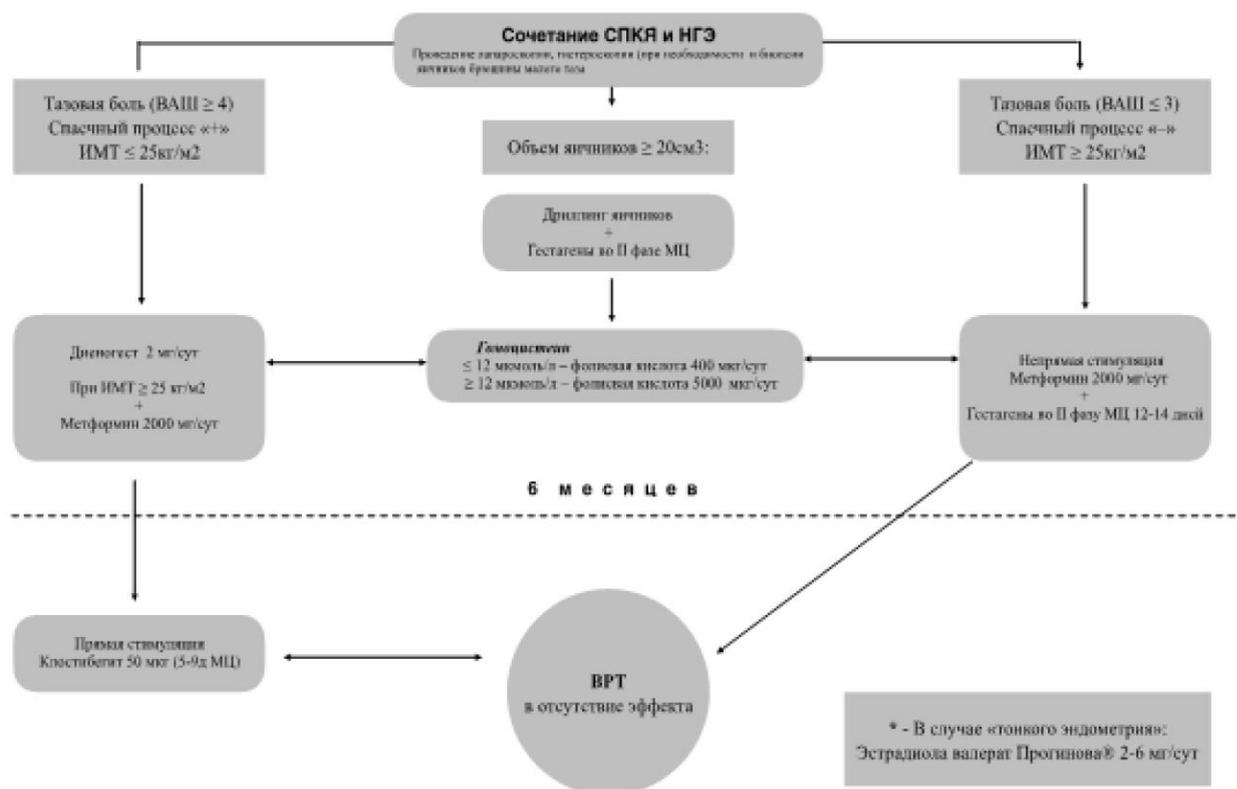


Схема 1. Алгоритм введения пациенток с бесплодием на фоне сочетанной патологии (СПЯ+НГЭ).

Очередность проводимых мероприятий согласно алгоритма, основывалась на проведенных нами исследованиях. Наш анализ был направлен на определение эндокринных изменений при сочетании СПЯ и НГЭ. Дефицит клинических проявлений андрогенизации и не возможность распознавания инсулинорезистентности являются благоприятными факторами для овуляции с минимальной стимуляцией в таких случаях. Если ведущий фактор в клинике - боли вследствие проявления наружного эндометриоза, то лечение должно быть направлено на купирование болевого синдрома, особенно если есть бесплодие.

Оказалось, что назначение диенгеста потребовалось у 11 пациенток (группа А), группа с изначальной подготовкой путем приема Метформина® состояла из 8 пациенток (группа В) и дриллинг был проведен у 15 пациенток (группа С). Назначение эстрадиола валерата было проведено в группе А у 4 пациенток, в группе В у 1 и в группе С у 2 пациенток. Всего у 7 пациенток, что составило 20,6%, то есть у каждой пятой.

Течение беременности в группах с индивидуальной тактикой ведения пациенток с бесплодием на фоне СПЯ и НГЭ привело к наступлению беременности у 91,2%, что на 38,3% чаще, чем при традиционном подходе. Угроза прерывания в I триместре была на 61,2% реже в основной группе по отношению к группе сравнения. Роды в срок были у 87,1% в основной группе и у 66,7% в группе сравнения. Новорожденные в основной группе оценены после рождения по шкале АПГАР на  $7,8 \pm 1,3$  балла, а в группе сравнения на  $6,7 \pm 1,2$  балла.

Таким образом, индивидуальный алгоритм при бесплодии на фоне сочетания СПЯ и НГЭ обеспечивает наступление беременности в 1,7 раза чаще, а доношивание беременности до срока родов в 1,3 раза чаще.

### **ВЫВОДЫ**

- Разработанный и внедренный алгоритм ведения пациенток с бесплодием на фоне сочетания СПЯ и НГЭ привел к наступлению беременности у 91,2%, что на 38,3% выше, чем при традиционном ведении; снижению угрозы прерывания беременности в I триместре на 61,2% и снижению частоты преждевременных родов на 20,4%.
- Пациентка с сочетанием СПЯ и НГЭ характеризуется молодым возрастом ( $28,54 \pm 3,36$  лет), повышенным ИМТ (до  $28,8 \text{ кг/м}^2$ ), высокой частотой перенесенных инфекций в пубертате (83,33%), наличием экстрагенитальной патологии (ЖКТ 35,48%, эндокринопатии 29,03%), началом менархе в  $11,64 \pm 1,01$  лет, длительностью менструации  $4,87 \pm 0,88$  дня, МЦ  $26,19 \pm 2,42$  дня при нерегулярности его характера у 61,28% и обильных менструациях у 58,06%, отсутствием беременности у 70,87%, при длительности бесплодия 4-5 лет, с наличием болевого синдрома у 64,52%, сопутствующей гинекологической патологии у 35,48%, проявлениями гиперандрогении в виде акне (87,1%) и жирной себореи (41,94%),  $R=0,756$ , гипергомоцистеинемией ( $16,09 \pm 6,17$  мкмоль/л).
- При сочетании СПЯ и НГЭ повышение ЛГ/ФСГ (1,67) возможно соответствует овариальной продукции андрогенов, приводя к овариальной гиперплазии, замыкая порочный круг, что подтверждается уровнем ИСА  $2,39 \pm 0,6\%$ , ГСПГ  $40,90 \pm 8,73$  нмоль/л, 17-ОП  $2,09 \pm 0,42$  нмоль/л. Средний уровень АМГ при бесплодии на фоне СПЯ и НГЭ был нормальным в отличие от группы с НГЭ (нормально низкий) и группы с СПЯ (высокий). СПЯ ведет к увеличению АМГ не только за счет повышенного числа фолликулов ( $R=0,446$ ), но и за счет большого числа в них гранулезных клеток,

при этом между АМГ и объемом яичников выявлена сильная корреляция ( $R=0,488$ ).

- Наличие овуляции у пациенток с сочетанием СПЯ и НГЭ подтверждено данными гистоисследования у 58,06%, при отсутствии ее у 41,94%, имеющаяся статистически значимая взаимосвязь ( $R=0,434$ ) обуславливает проведение профилактики воздействия эстрогенов на эндометрий для предотвращения гиперплазии и рака эндометрия.
- Клиника андрогенной дерматии при сочетании НГЭ и СПЯ поддерживается уровнем пролактина  $358,87 \pm 49,58$  мЕд/л, ТТГ  $1,46 \pm 0,55$  мМЕ/л, уровнем надпочечниковых андрогенов ДГЭА-С  $3,19 \pm 0,73$  мкмоль/л. Именно андрогены яичников влияют на прогрессирование НГЭ. Кардио-метаболические риски увеличиваются у пациенток с СПЯ, что связано с гипергомоцистеинемией: средний уровень был выше в группе с СПЯ, максимальный в группе с сочетанием СПЯ и НГЭ и связан с уровнем андрогенов: между гомоцистеином и св. Т  $R=0,417$ , гомоцистеином и ИСА  $R=0,44$ , имеется сильная отрицательная корреляция между гомоцистеином и С-пептидом ( $R= -0,698$ ), гомоцистеином и КАЭ ( $R= -0,428$ ), что определяет повышение гомоцистеина при СПЯ и его сочетании с НГЭ.
- Передне-задний размер матки по УЗИ коррелирует с наличием СПЯ ( $R=0,213$ ), а при НГЭ не является достоверным ( $R=0,193$ ). При сочетании СПЯ и НГЭ имеется статистически достоверная разница с группой СПЯ, а с группой НГЭ нет, что подтверждает данные о влиянии СПЯ на передне-задний размер тела матки при  $R=0,346$ , в группе контроля  $R= -0,061$ . Объем яичников напрямую связан с СПЯ. При этом между гомоцистеином и объемом яичников ( $R=0,591$ ), передне-задним размером матки и гомоцистеином ( $R=0,619$ ), АМГ и объемом яичников ( $R=0,488$ ) выявлена положительная статистически достоверная связь, а между объемом яичников и КАЭ ( $R= -0,434$ ) – сильная отрицательная связь.
- Проведенные исследования и внедрение их в практику способствовали наступлению беременности в 1,7 раза чаще, увеличению вынашивания беременности в 1,3 раза по сравнению со стандартным ведением и рождению детей с оценкой по шкале АПГАР  $7,8 \pm 1,3$  балла (в группе сравнения -  $6,7 \pm 1,2$  балла).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

- Алгоритм ведения пациенток при бесплодии на фоне сочетанной гинекологической патологии (синдром поликистозных яичников и генитальный наружный эндометриоз) заключается в проведении

лапароскопии и гистероскопии (при необходимости) со взятием биопсии брюшины малого таза.

- При подтверждении сочетания СПЯ и НГЭ, наличии спаечного процесса, тазовой боли, начинать прегравидарную терапию необходимо с проведения курса терапии НГЭ диеногестом 2 мг в сутки в течение 6 месяцев на фоне приема фолиевой кислоты 400 мкг в сутки при уровне гомоцистеина до 12,0 мкмоль/л и 5000 мг в сутки при уровне гомоцистеина более 12,0 мкмоль/л. Через 6 месяцев, не отменяя фолиевую кислоту, проводится прямая стимуляции овуляции путем назначения клостилбегита по 50 мкг в течение 5 последовательных дней (5-9 дни МЦ) под контролем УЗИ (объем яичников, диаметр фолликулов), при диаметре от 18 мм и больше проводится стимуляция овуляции с дальнейшей поддержкой желтого тела гестагенами.
- При отсутствии во время лапароскопии спаечного процесса и выраженности тазовой боли менее 3 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также ИМТ более 25,0 кг/м<sup>2</sup>, после консультации эндокринолога, проводится в течение 6 месяцев непрякая стимуляция Метформином® по 2000 мг в сутки при поддержке второй фазы МЦ гестагенами в течение 12-14 дней. Параллельно назначается фолиевая кислота в зависимости от уровня исходного гомоцистеина: 400 мкг в сутки при уровне гомоцистеина до 12,0 мкмоль/л и 5000 мг в сутки при уровне гомоцистеина более 12,0 мкмоль/л.
- Если при лапароскопии объем яичников превышает 20 см<sup>3</sup>, во время операции проводится дреллинг яичников с последующей поддержкой гестагенами второй фазы менструального цикла и контролем овуляции. Параллельно назначается фолиевая кислота в зависимости от уровня исходного гомоцистеина: 400 мкг в сутки при уровне гомоцистеина до 12,0 мкмоль/л и 5000 мг в сутки при уровне гомоцистеина более 12,0 мкмоль/л.
- При наличии «тонкого» эндометрия при его толщине на 5-7 день МЦ менее 5 мм, несмотря на сочетания НГЭ и СПЯ нами рекомендуется использовать прием эстрадиола валерата (Прогинова®) в дозе 2-6 мг в сутки под контролем УЗИ.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных печатных работ, в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК МО и науки РФ - 4.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АМГ – антимюллеровый гормон  
Б1 – бесплодие первичное  
Б2 – бесплодие вторичное  
ГСПГ – глобулины, связывающие половые гормоны  
ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат  
ЖКТ – желудочно-кишечные заболевания  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР - инсулинорезистентность  
ИСА - индекс свободных андрогенов  
КАЭ – коэффициент активности эндометриоза  
ЛГ - лютеинизирующий гормон  
НГЭ – наружный генитальный эндометриоз  
МЦ – менструальный цикл  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
Прл. – пролактин  
ПЭ - полип эндометрия  
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа  
Св. Т – свободный тестостерон  
СПЯ – синдром поликистозных яичников  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СЭ - секреторный эндометрий  
Т – общий тестостерон  
ТТГ - тиреотропный гормон  
УЗИ - ультразвуковое исследование  
ФБО – фиброз яичников  
ФП – фаза пролиферации  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
ХЭ – хронический эндометрит  
ЭхоКГ – эхокардиография  
IL - интерлейкины