

На правах рукописи

ПАПОВА НЕЛЛИ СЕРГЕЕВНА

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

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

Волгоград – 2019 год

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

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

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

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

Защита состоится “_____” _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте www.volgmed.ru, а с авторефератом - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования. Аденомиоз это гетерогенное гинекологическое заболевание, имеющее разнообразные клинические проявления, к наиболее распространенным из которых относятся тяжелые менструальные кровотечения и дисменорея [Н.И. Тапильская и соавт., 2015; F. Parazzini et al., 2017; A.R. Han et al., 2017]. Однако, течение заболевания может быть и асимптоматичным, что затрудняет его диагностику, откладывая на годы время правильной постановки диагноза [E. Garavaglia et al., 2015; Е.В. Игенбаева и соавт., 2016; JM Puente et al., 2016]. На сегодняшний день не существует стандартных диагностических критериев визуализации, поэтому выбор оптимального лечения является сложной задачей [E. Garavaglia et al., 2015; Е.В. Игенбаева и соавт., 2016]. Пациентки с аденомиозом зачастую имеют сопутствующую патологию, что во многом усложняет диагностику и лечение [Е.Ю. Тихончук и соавт., 2016; CW Park et al., 2016; J. Struble et al., 2016] и требует поиска новых диагностических маркеров или их сочетания.

Степень разработанности темы исследования.

Изменения, характерные для аденомиоза, часто заметны при ультразвуковой и магнитно-резонансной визуализации [J.M. Puente et al., 2016; L. Zhang et al., 2017], традиционно аденомиоз диагностируется после гистероскопии, некоторые исследователи показали также возможности и лапароскопии [I. Brosens et al., 2010; М.М. Дамиров и соавт., 2013; S. Gordts et al., 2014]. Являясь, в основном, постгистерэктомическим диагнозом, аденомиоз в последние годы все чаще встречается и в подростковом возрасте [C. Chapron et al., 2011; P. Yeung et al., 2017], что требует разработки новых подходов к диагностике для выбора адекватной тактики ведения пациенток с аденомиозом.

Цель исследования: 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 исследования. 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 (кровоточащие и нет эндометриодные 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. В соответствии с целью и задачами разработан дизайн исследования (рис. 1). Исследование проводилось в 2013-2017 гг на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ России и на базе ГБУЗ «ККБ №2» министерства здравоохранения Краснодарского края.

I ЭТАП

98 пациенток с
аденомиозом

21 пациентка с
рецидивирующей ГЭ

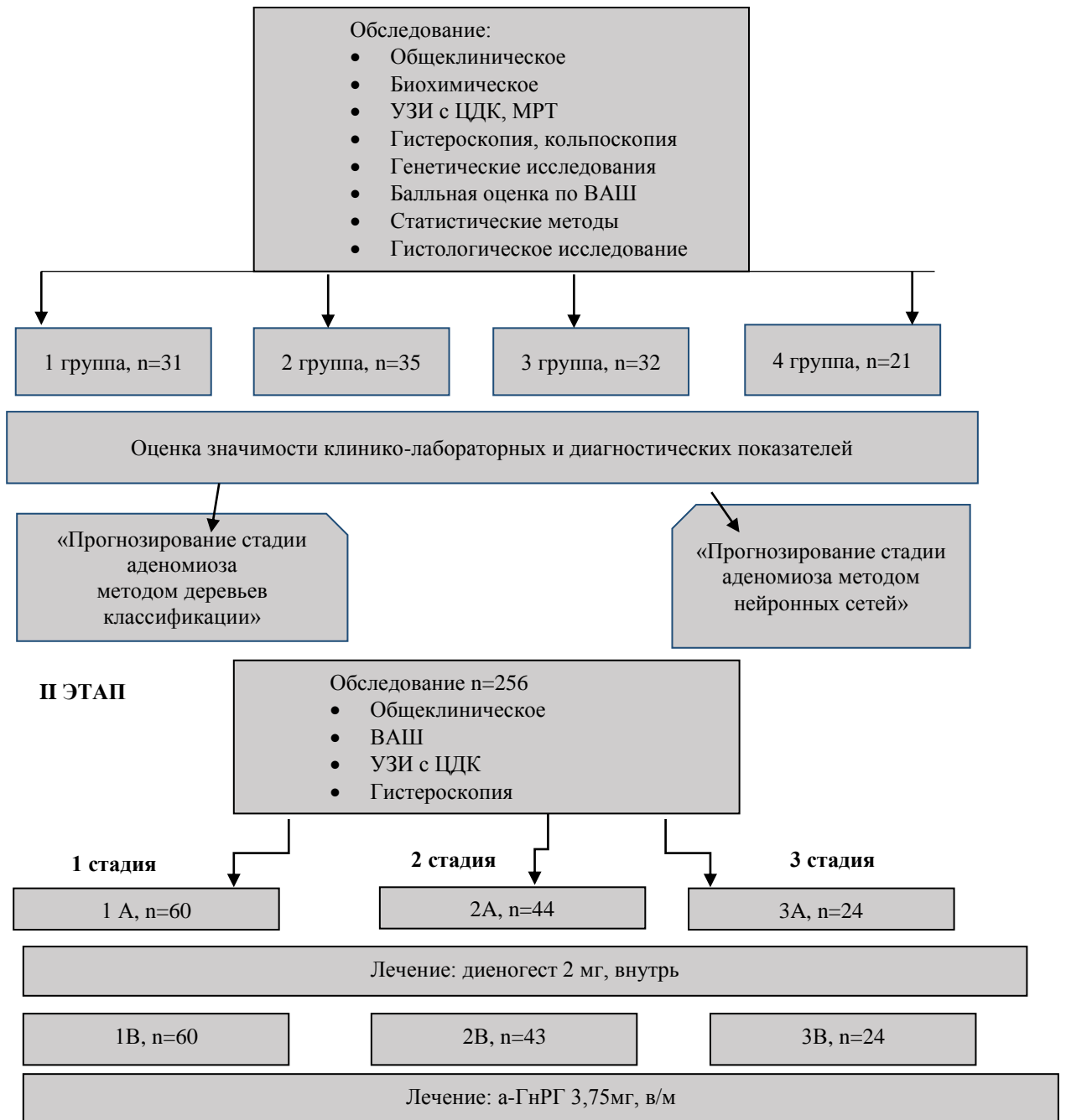


Рис.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования состоял из двух этапов. На I этапе (2013-2015 гг) обследованы 98 пациенток, направленных на оперативное лечение с диагнозом аденомиоз. Показанием к оперативному лечению явилась тяжесть клинической картины: боли внизу живота в дни менструации и вне ее, обильные менструальные кровотечения, неэффективность проводимой гормонотерапии, снижение качества жизни. Группу сравнения (n=21) составили пациентки, поступившие на операцию с диагнозом рецидивирующая гиперплазия эндометрия, не поддающаяся терапии. В

предоперационном периоде всем 119 пациенткам проведено обследование: сбор анамнеза, физикальный осмотр, анализ клинико-лабораторных показателей, УЗИ с определением ИР маточных сосудов, индекса Хатля на аппаратах Pro Focus 2202 (Дания), HD15 (США) на 22-24 дни МЦ, магнитно-резонансной томографии на аппарате «Magnetom Harmony», фирма «Siemens Medical Systems», ФРГ; гистероскопии диагностическим комплексом Olympus (Япония) по стандартной методике во вторую фазу МЦ, кольпоскопии на аппарате Leisegang 3ML, определении биохимических показателей крови СА-125, гомоцистеина, определении генов ксенобиотиков. На II этапе были разработаны и внедрены модели прогнозирования в клиническую практику и апробированы у 256 пациенток с разными стадиями аденомиоза путем динамического проспективного исследования: 121 пациентка была с 1 стадией (47,27%), 87 со 2-ой стадией (33,98%) и 48 пациенток с 3 стадией (18,75%). Пациентки всех стадий (групп) аденомиоза были поделены путем рандомизации методом последовательных номеров и сформированы подгруппы: 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 (диеногест 2 мг) – 44 пациентки и 2В (агонисты-ГнРГ 3,75 мг, в/м) – 43 пациентки; 3А (диеногест 2 мг) - 24 пациентки и 3В (агонисты-ГнРГ 3,75 мг, в/м) - 24 пациентки.

Критерии включения: пациентки, поступившие на операцию по поводу аденомиоза, рецидивирующей гиперплазии эндометрия, без гормонального лечения последние 6 месяцев до включения в исследование, способные, по мнению исследователя, выполнять условия протокола, подписавшие письменное информированное согласие, 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 визуальной аналоговой шкале), оценка ультразвуковых и гистероскопических маркеров.

Степень достоверности и апробация результатов. Статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. Для сравнения средних значений показателей использовали параметрический t-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Краскера-Уоллиса, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, Вилкоксона, критерий знаков. Рассчитывали числовые характеристики показателей: количество женщин в группах (N), среднее (M), стандартную ошибку среднего (m). Для анализа корреляционных связей вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. С целью вычисления прогнозных значений использовали множественный регрессионный анализ. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне $p < 0,05$ [А.А. Халафян, 2010].

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России 16.10.2018 г, протокол № 3. Основные результаты работы представлены на региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии, г. Краснодар, 2015 г.; на 16 Всемирном конгрессе репродуктивной медицины, г. Берлин, 2015 г. (16-th World congress on Human Reproduction, March, 2015); 8-

ом Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология – новые технологии», Санкт-Петербург, 2017 г.

Результаты исследования внедрены и используются в работе ГБУЗ «ККБ №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6/2), что подтверждается актами внедрения. Фрагменты работы используются в учебном процессе у клинических ординаторов, аспирантов и курсантов ФГБОУ ВО «КубГМУ МЗ России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4).

Автором лично выполнен отбор пациенток, сбор анамнеза, оценка клинической тяжести аденомиоза, анализ результатов гистологического исследования макропрепаратов. Клинико-лабораторные показатели, инструментальные исследования проанализированы в соответствии с критериями, разработанными аспирантом самостоятельно для формирования исследовательской базы данных и статистической обработки материала.

По результатам исследования опубликовано 8 научных печатных работ, в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК МО и науки РФ 7. Получен патент на изобретение №2630589 «Способ тактики лечения аденомиоза при нежелательной беременности» от 11 сентября 2017 г и два свидетельства о государственной регистрации 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.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и Приложения. Работа изложена на 171-ой страницах машинописного текста, включает 36 таблиц и 48 рисунков. Список литературы представлен 232 источниками, из которых 154 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Проведенное исследование не выявило между группами разницы ни в показателях ИМТ, ни в возрасте

($p > 0,05$), таким образом, группы являются репрезентативными. Во время родов указали на состояние гипоксии 23,47% обследованных с аденомиозом и 9,52% группы сравнения (в 2,5 раза меньше). Выявлена статистически достоверная разница в возрасте менархе между пациентками с аденомиозом и группой сравнения (рис.2), $p < 0,0001$. Минимальный возраст начала первой менструации в 1 группе был 10 лет, во 2-ой и 3-ей группах 9 лет: чем тяжелее стадия аденомиоза, тем раньше начинаются менструации, что может быть использовано для прогнозирования тяжести заболевания. Достоверной разницы в длительности менструации не выявлено. Длительность МЦ статистически достоверно отличалась между пациентками с аденомиозом и 4-ой группой (рис.3), $p < 0,0001$.

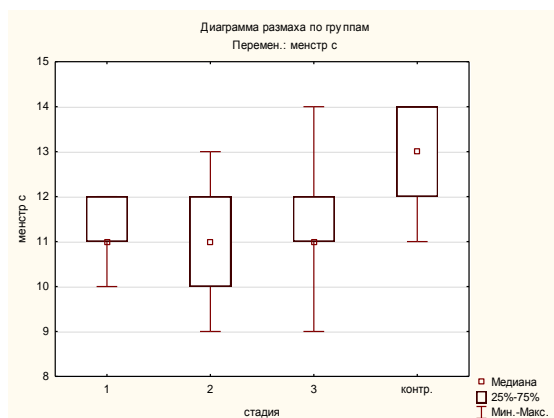


Рис. 2. Возраст менархе в группах

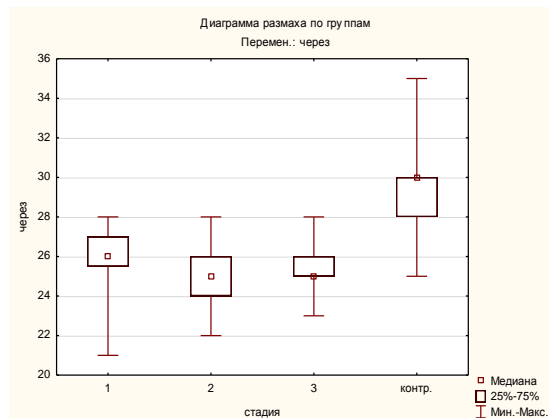


Рис. 3. Длительность МЦ в группах

Среди пациенток с аденомиозом у 100% были обильные и болезненные менструации, а в группе сравнения болезненные менструации отсутствовали и обильными были у большей половины (57,14%).

Частота экстрагенитальной патологии влияет на гинекологические заболевания: на первом месте среди обследованных с аденомиозом заболевания ЖКТ – 55,1%, 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 $p = 0,00065$. На втором месте эндокринопатии (47,96%), что в 5 раз выше, чем в группе сравнения (9,52%), Корреляция Спирмена $r = 0,00008$; Пирсона Хи-квадрат $p = 0,0004$. На третьем месте патология нервной системы 34,69% (только при аденомиозе),

корреляция Спирмена $p=0,0006$; Пирсона Хи-квадрат $p=0,00056$. Заболевания ССС у 30,61% против 4,76% соответственно, разница 6,5 раз. Корреляция Спирмена $p=0,0634$, Пирсона Хи-квадрат $p=0,0261$. Только среди пациенток с аденомиозом были заболевания кожи (25,51%), корреляция Спирмена $p=0,00034$; Пирсона Хи-квадрат $p=0,00012$ и мастопатия у 19,39% (табл. 1).

Таблица 1. 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
Эндокринопатии	15/48,39	22/62,86	10/31,25	2/9,53
Нервной с-мы	14/45,16	12/34,29	8/25,0	0/0
ССС	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

При аденомиозе у 100% была гинекологическая патология против 38,1% (4 группа). Только в 1-3 группах были: миомы у 52,04%; CIN у 44,9%; СПЯ у 43,88%; опущения стенок влагалища у 19,39%, относящиеся к заболеваниям РС с выраженным пролиферативным компонентом: у 52,04% аденомиоз сочетался с миомой; у 40,82% аденомиоз и миома сочетались с CIN, у 4,08% CIN сочеталась с аденомиозом; у 10,2% мастопатия сочеталась с аденомиозом, миомой и CIN; у 6,12% мастопатия с аденомиозом, миомой матки; у 3,06% сочетались мастопатия, аденомиоз и CIN. Необходима диспансеризация, выработка тактики ведения при сочетании пролиферативных заболеваний РС. ВЗОМТ был у 41,84% больных аденомиозом и у 9,52% в 4 группе; баквагиноз у 54,08% и 38,1%; вагинит у 48,98% и 19,05% соответственно (табл. 2). Число гинекологических диагнозов на одну пациентку с аденомиозом составило 3,5; в группе сравнения - 0,7.

Таблица 2. 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

В пубертате пациентки с аденомиозом болели корью (45,92%), коревой краснухой (35,71%), часто ОРВИ (63,27%), что влияет на репродукцию. Ранговые корреляции Спирмена определены между группами и частотой переболевших ОРВИ и составили $R = -0,291$.

Особое внимание уделено репродуктивному анамнезу, так как в целом ряде работ [Е.Ю. Тихончук и соавт, 2016; С.W. Park et al., 2016 и др.] показано, что аденомиоз сопровождается бесплодием, а наступившая беременность имеет осложнения. Не было бесплодия у 36,73% пациенток с аденомиозом и у 76,19% в группе сравнения (в 2 раза чаще). Частота самопроизвольного прерывания беременности у пациенток с аденомиозом была 24,49%, в группе сравнения 4,76%, в 5 раз ниже. Замершие беременности чаще были у пациенток с аденомиозом (30,61%), в группе сравнения в 3 раза реже (9,52%). Анализ числа пользователей КГК при аденомиозе составил 42,86%, в 4 группе 14,29%. Имеется достоверная статистическая разница, что укладывается в современную концепцию, выдвинутую R.F. Casper (2017), поддержанную P. Vercellini et al. (2018), считающих, что «эстроген-гестагенные препараты не могут в достаточной мере купировать симптомы или рост очагов эндометриоза».

Постановка правильного диагноза «аденомиоз» составила $6,8 \pm 1,7$ года. Исследования последних лет указывают на увеличение частоты аденомиоза у

подростков [P. Yeung et al., 2017 и др]. Необходимо пересмотреть отношение к дисменорее, использовать для подтверждения аденомиоза ВАШ и доступные визуализационные методы. Анализ оценки по ВАШ дисменореи у пациенток с аденомиозом выявил статистически достоверную разницу между группами, $p < 0,0001$ (рис. 4). Самый высокий показатель по ВАШ дисменореи был в 3 группе (3 стадия). Анализ выраженности в баллах диспареунии не выявил статистически достоверной разницы между группами, $p > 0,05$. Не выявлено достоверной разницы в интенсивности тазовой боли, несвязанной с менструацией (рис. 5). Однако, при анализе средних показателей, видна прямая линейная зависимость: чем более распространен аденомиоз, тем сильнее тазовая боль вне менструации, что может служить критерием для прогнозирования стадии распространения аденомиоза.

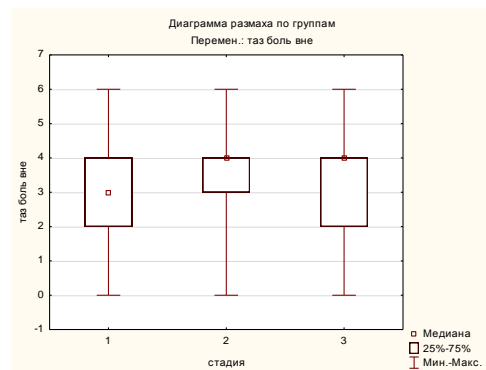
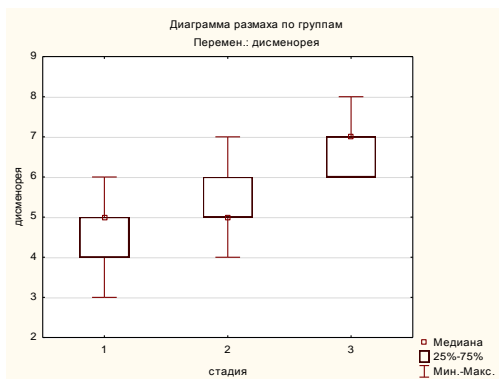


Рис. 4. Балльная оценка дисменореи Рис. 5. Балльная оценка тазовой боли

УЗИ продемонстрировало отсутствие достоверной разницы длины и ширины тела матки между пациентками с аденомиозом и группой сравнения, $p > 0,05$, что совпадает с данными С. Exacoustos et al. (2011), которые утверждают, что УЗИ-объем матки выше без аденомиоза, чем при его гистологическом подтверждении. В показателях передне-заднего размера тела матки выявлена статистически достоверная разница между пациентками с аденомиозом и группой сравнения ($p < 0,01$), числа фолликулов в яичниках между пациентками с аденомиозом и группой сравнения ($p < 0,001$). Аденомиоз оказывает неблагоприятное воздействие на физиологию гранулезных клеток [A.M. Sanchez et al., 2014; D.C. Muth et al., 2015 и др.], что возможно приводит к нарушениям стероидогенеза, неустойчивой

выработке эстрогенов, повышению прогестерона после овуляции, нарушению созревания ооцитов [В.А. Lessey et al., 2012]. Объем и диаметр фолликулов левого яичника достоверно отличался у пациенток с аденомиозом и группой сравнения, $p < 0,01$. Стероидогенез происходит за счет гранулезных клеток, активирующих P450 ароматазу, которая ароматизирует андрогены, синтезирует 17β -эстрадиол (главный гормон фолликула). Аденомиоз неблагоприятно воздействует на физиологию гранулезных клеток. Таким образом, число и диаметр фолликулов играют, видимо, свою роль в развитии патологического процесса, до конца которую еще предстоит выяснить, что позволяет использовать их для создания прогнозной модели аденомиоза. Определена статистически достоверная разница в показателях ИР в ПМА и ЛМА, АА и БА, величине индекса Хатля 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.

Анализ данных гистероскопии показал статистически значимую взаимосвязь со стадией распространения аденомиоза: эндометриоидные «глазки» не кровоточащие ($p < 0,0001$); неровный рельеф стенок ($p < 0,001$), эндометриоидные «глазки» кровоточащие ($p < 0,00001$). Чувствительность для расширенных сосудов при гистероскопии составила 95,18%; для гиперваскуляризации 94,94%; для темно-красных участков эндометрия 93,83%; не кровоточащих эндометриоидных «глазков» 89,55%. Ранговые корреляции Спирмена составили: для эндометриоидных «глазков» кровоточащих $R = -0,545$ и не кровоточащих $R = 0,456$; неровного рельефа стенок $R = -0,358$; разволокненной мышечной ткани $R = -0,222$ и выбухания ее $R = 0,202$; дефектов эндометрия $R = -0,190$.

Клинико-лабораторные и инструментальные 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 (рис. 6). Для автоматизации работы написана программа с простым интерфейсом: вводятся данные больной в соответствующие поля окна и появляются результаты прогнозирования возможной стадии аденомиоза (рис. 7).



Рис. 6. Дерево классификации стадий заболевания

Рис. 7. Окно ввода и окно результатов прогнозирования

Нами также рассмотрено применение эвристической процедуры нейронные сети для прогнозирования стадии аденомиоза, разработано программное приложение, которое позволяет предсказать стадию распространения, не прибегая к гистерэктомии (рис. 8, 9). Доли правильно классифицированных больных в обучающей, контрольной и тестовой выборке приняли высокие значения: 95,588%; 75%; 100%, следовательно, можно считать сеть приемлемой для решения задачи прогнозирования стадии заболевания при аденомиозе.

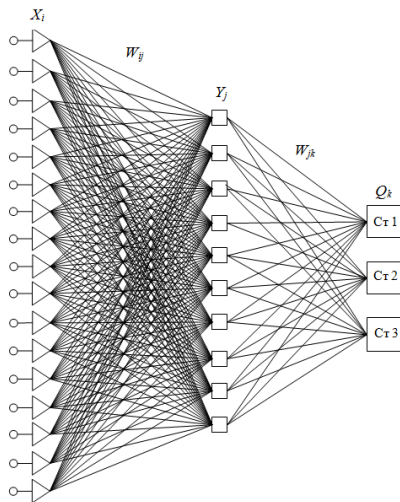


Рис. 8. Топология нейронной сети MLP 17-10-3

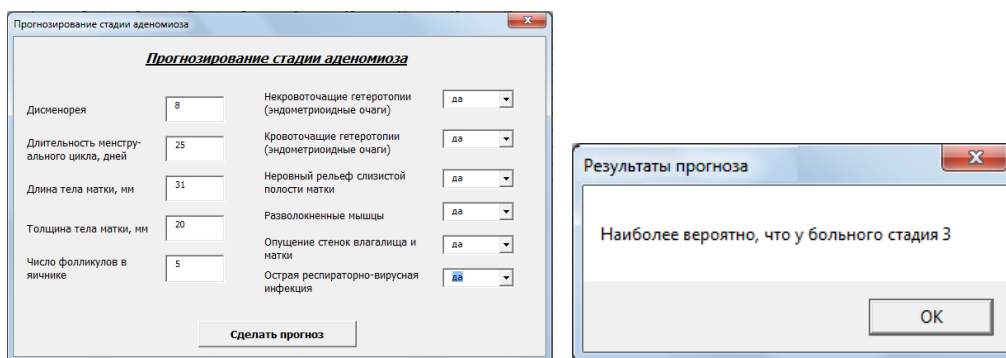


Рис. 9. Окно ввода данных и окно вывода результатов прогноза

Внедрение разработанных математических моделей прогнозирования было апробировано в клинической практике на 256 пациентках с разными стадиями распространения аденомиоза. Отбор пациенток и распределение их по стадиям тяжести распространения аденомиоза осуществлялись при помощи математических моделей, разработанных нами и описанных выше.

Перед проведением терапии, через 6 и 12 месяцев оценивали изменения интенсивности дисменореи, диспареунии, тазовой боли несвязанной с менструацией (табл. 3). Параллельно исследовали ИР маточных сосудов, контролировали передне-задний размер матки, ее длину, состояние фолликулярного аппарата яичников; оценивали гистероскопическую картину (табл. 4).

Таблица 3. Клинические изменения на фоне терапии при 1 стадии аденомиоза

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 несвяз. 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]

Таблица 4. Изменение ультразвуковых и гистероскопических маркеров

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
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]
Кровоточащие гетер. (абс/%)	21/35,0	3/5,0	20/32,79	0/0
Некровоточащие гетер. (абс/%)	47/78,33	8/13,33	46/75,4	6/9,84
Дефекты эндом. (абс/%)	2/3,33	0/0	3/4,92	0/0
Выбухания эндом. (абс/%)	29/48,33	4/6,67	31/50,82	2/3,28

На фоне Диеногеста отсутствовало развитие «псевдоменопаузы», характерной для а-ГнРГ. При аденомиозе первой стадии логично назначение Диеногеста до 6 месяцев, при сохранении жалоб, возможно продление терапии до 9-12 месяцев. Оценка жалоб по ВАШ проведена нами через 12 месяцев после окончания лечения в обеих группах (табл. 5).

Таблица 5. Клиника при 1 стадии через 12 месяцев после окончания терапии

Показатели	M±m, Me, [25-75%] 1А группа n=60		M±m, Me, [25-75%] 1В группа n=61	
	После лечения	П/лечения через 12 мес	После лечения	П/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 несвяз. с менструацией	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]

Полученные результаты позволяют рекомендовать для пациенток с аденомиозом первой стадии Диеногест 2 мг до 6-9-12 месяцев. При этом исключена гипоестрогения и нет необходимости в add-back терапии, что повышает качество жизни и снижает экономические затраты.

Проведено также лечение в подгруппах 2А/2В по схеме (табл. 6).

Таблица 6. Клинические изменения 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 менстр-цией	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	1,76±0,65	0,65±0,07	5,36±0,65	0,43±0,05	1,43±0,78
	5,3	1,8	0,7	5,4	0,9	1,4
	[5-6]	[0-2]	[0-1]	[5-6]	[0-1]	[0-2]

Диеногест в группе 2А использовали 12 месяцев. В группе 2В а-ГнРГ с add-back терапией 6 месяцев. В группе 2В с 6 до 12 месяца терапия не проводилась. В группе 2А в течении 12 месяцев терапии Диеногестом уменьшились боли несвязанные с менструацией: к 6 месяцу она исчезла и не беспокоила к 12 месяцу лечения Диеногестом. Интенсивность дисменореи в группе 2А к 6 месяцу 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 снизилось в 3,5 раза, а к 12 месяцу произошло некоторое ее усиление до 1,02±0,32 балла (Me=0,9 балла). Проявления дисменореи к 6 месяцу терапии а-ГнРГ снизилось в 12,5 раз, а к 12-му вновь увеличилось по отношению к окончанию терапии в 3,3 раза. Обнаружено: во 2А группе через 12 месяцев от начала терапии Me=0,7, а в группе 2В Me=1,4 (в 2 раза выше). Проведена оценка гистероскопических и ультразвуковых маркеров на фоне терапии (табл. 7).

Прием Диеногеста продолжался до 12 месяцев, а-ГнРГ на фоне add-back терапии назначались только до 6 инъекций, оценка показателей (табл. 8) во 2А группе проводилась на фоне терапии, а в группе 2В после 6 месяцев терапии и через 6 месяцев после ее окончания.

Таблица 7. Изменение ультразвуковых и гистероскопических маркеров

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]
Кровоточащие эндометриоидные гетеротопии (абс/%)	23/52,27	7/15,91	2/4,55	24/55,8	4/9,3	8/18,6
Некровоточащие эндометриоидные гетеротопий (абс/%)	31/70,45	9/20,45	4/9,09	29/67,44	7/16,28	11/25,58
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

Очевидно, что продолжение терапии приводит к лучшим результатам: на фоне Диеногеста отмечено прогрессивное улучшение показателей. В подгруппе 2В через 6 месяцев на фоне а-ГнРГ показатели были несколько лучше, чем в подгруппе 2А, но отсутствие терапии в течении 6 месяцев привело к их ухудшению: увеличилось количество кровоточащих, некровоточащих эндометриоидных гетеротопий, увеличились размеры тела матки. Таким образом, при аденомиозе второй стадии распространения необходимо использовать или Диеногест 2 мг минимум 12 месяцев, с возможным продолжением при оценке по предлагаемой модели до 15 месяцев или а-ГнРГ в течении 6 месяцев с переходом на Диеногест 2 мг продолжительностью использования до 6-12 месяцев.

Проведено лечение в подгруппах 3А и 3В по схеме (табл. 8). На фоне 6-ти месячной терапии Диеногестом наступила стабилизация показателей. Хороший терапевтический эффект был на фоне 6 инъекций а-ГнРГ. При продолжении Диеногеста уменьшились симптомы дисменореи и боли несвязанной с менструацией. По прошествии 6 месяцев после окончания терапии а-ГнРГ отмечено умеренное «возвращение» симптомов: в 1,3 раза выросла балльная оценка боли несвязанной с менструацией; в 1,2 раза

дисменореи. Проведена оценка визуализационных методов (табл.9).

Таблица 8. Клинические изменения 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]

Выраженный положительный эффект терапии а-ГнРГ к 6 месяцу от начала лечения, несколько ухудшился через 6 месяцев после окончания терапии: незначительно, но увеличился передне-задний размер матки, ее длина, отмечена тенденция к увеличению ИР ЛМА. Несколько ухудшились показатели гистероскопии: в 2 раза увеличилось количество некровоточащих эндометриоидных гетеротопий и выбухания эндометрия, вновь появились его дефекты. Таким образом, для третьей 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% и зависела от стадии заболевания и длительности терапии. Внедрение моделей позволило сократить сроки постановки диагноза аденомиоз на 3,5 года (с 6,8±1,7 до 3,3±1,4).

Таблица 9. Изменение ультразвуковых и гистероскопических маркеров

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 кровотока эндометриодных гетеротопий (абс/%)	14/58,33	7/29,17	5/20,83	13/54,17	5/20,83	8/33,33
Наличие некровотока эндометриодных 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

Таким образом, в результате выполненной работы разработаны прогностические математические модели стадий распространения аденомиоза без проведения хирургического вмешательства. Использование разработанных и внедренных моделей деревьев классификации и нейронные сети способны определить стадию аденомиоза, способствует выбору соответствующей терапии, ее длительности. Своевременное начало лечения, 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.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **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 клиничко-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

кровоточащие ($R = -0,546$) 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), кровоточащие 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.

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **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 УЗИ 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 эндометриоидных 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Папова, Н.С. Тактика ведения пациенток с генитальным эндометриозом на современном этапе / Л.Ю. Карахалис, А.Г. Безруков, Н.С. Папова, М.Н. Могилина // Системный анализ и управление в биомедицинских технологиях. – 2014. - Т.13, №2. – С. 300-305.
2. Папова, Н.С. Современные подходы к лечению миомы матки / Л.Ю. Карахалис, Е.И. Дубинина, Н.С. Папова, Н.В. Биттар, Е.А. Журавлева и др. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 11. С. 99-104.
3. Papova, N. Reproductive function of women with adenomyosis. / L. Karakhalis, I. Chervonnaya, A. Jhigalenko, N. Papova // Giornale Italiano di Ostetrica e Ginecologia– 2015. Vol XXXVI–№ 6. С. 511-512.
4. Папова, Н.С. Лечение генитального эндометриоза гормональными контрацептивами / Л.Ю. Карахалис, Н.С. Папова, А-М.В. Майорова // Медицинский совет, 2016, №2. – С.6-11

5. Папова, Н.С. Синдром хронической тазовой боли в гинекологической практике / Л.Ю. Карахалис, Г.А. Пенжоян, А.Р. Жигаленко, Н.С. Папова, В.В. Пономарев, А.Г. Безруков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т.LXV, спецвыпуск. – С.48-49
6. Папова, Н.С. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии / А.Р. Жигаленко, Л.Ю. Карахалис, Н.С. Папова // Кубанский научный медицинский вестник.- 2017. – Т.24, №4. - С.65-73.
7. Папова, Н.С. Прогнозирование стадии заболевания у больных аденомиозом при помощи деревьев классификации / Л.Ю. Карахалис, Н.С. Папова, А.А. Халафян, В.А. Акиньшина // Кубанский научный медицинский вестник, 2018, №4. – С. 37-43.
8. Папова, Н.С. Прогнозирование стадии распространения заболевания у пациентов, страдающих аденомиозом, нейронными сетями / А.А. Халафян, Л.Ю. Карахалис, Н.С. Папова, В.А. Акиньшина, А.А. Кошкарров // Врач и информационные технологии. – 2018. - №4. – С.67-74.
9. Пат. № 2630589 Российская Федерация, МПК G01N 33/48, Способ тактики лечения эндометриоза при нежелательной беременности/ Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Червонная И.Ю., Жигаленко А.Р., Папова Н.С.; заявитель и патентообладатель, - Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Червонная И.Ю. №2016131806; заявл. 02.08.2016; опубл. 11.09.2017; Бюл. № 26; с. 9; ил. 2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АА – аркуатная артерия
 БА – базальная артерия
 ВАШ - визуально аналоговая шкала
 ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИР – индекс резистентности
 ЛМА - левая маточная артерия
 МЦ - менструальный цикл
 НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани
 ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция
 ПМА - правая маточная артерия
 РА - радиальная артерия
 СПЯ – синдром поликистозных яичников
 ССС - сердечно-сосудистая система
 УЗИ - ультразвуковое исследование
 CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия
 R- коэффициент корреляции