

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

На правах рукописи

Жигаленко Анжела Рубеновна

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

14.01.01 — акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор

Л.Ю. Карахалис

Краснодар – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АДЕНОМИОЗА У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Аденомиоз на современном этапе.....	15
1.2. Нарушения эутопического эндометрия при аденомиозе	20
1.3. Иммуновоспалительная активность при аденомиоз-ассоциированном бесплодии	28
1.4. Визуализационные методы диагностики аденомиоза.....	32
1.5. Экстракорпоральное оплодотворение при аденомиозе, течение беременности и родоразрешение	35
1.6. Медикаментозная терапия аденомиоза	38
ГЛАВА II. ПРОГРАММА, ОБЪЕКТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Структура исследования и его дизайн.....	41
2.2. Принципы деления пациентов на группы.....	42
2.3. Лабораторные методы исследования.....	55
2.4. Лучевые методы исследования.....	56
2.5. Гистероскопия, лапароскопия, кольпоскопия.....	57
2.6. Пайпель-биопсия эндометрия, иммуногистохимическое исследование.....	58
2.7. Визуально аналоговая шкала.....	59
2.8. Статистический анализ.....	59
2.9. Объем проведенных исследований	59
ГЛАВА III. АДЕНОМИОЗ КАК ПРИЧИНА БЕСПЛОДИЯ.	61
3.1. Клинические проявления аденомиоза.....	61

3.2. Визуализационные методы диагностики и их роль при аденомиоз-ассоциированном бесплодии	64
3.3. Биохимические и гемостезиологические показатели пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием.....	75
3.4. Яичниковый резерв у пациенток с аденомиозом.....	79
3.5. Показатели иммунно-воспалительной активности у пациенток с аденомиозом.....	81
3.6. Морфометрические и иммунно-гистохимические показатели эндометрия у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием.....	87
ГЛАВА IV. ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМИОЗА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ЭКО. БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПОСЛЕ ЭКО.....	91
4.1. Лечение в группах.....	91
4.2. ЭКО у пациенток с аденомиозом после лечения.....	112
4.3. Беременность после ЭКО, родоразрешение, состояние новорожденных.....	113
ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	119
ВЫВОДЫ.....	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	149
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Аденомиоз является широко распространенным заболеванием, которое проявляется в репродуктивном возрасте, встречаясь по данным литературы от 5% до 70% и зачастую сопровождается бесплодием [1, 4, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 20, 36, 57, 64, 65, 66, 76, 80, 88, 92, 237], при котором распространенность аденомиоза особенно является высокой при привычной потере беременности или предыдущих неудачных попытках ЭКО [85, 92, 99]. Однако истинная частота распространения аденомиоза среди пациенток с бесплодием не известна. Течение аденомиоза может быть бессимптомным и он может быть обнаружен случайно, по данным УЗИ и/или в биопсийном материале [72, 100, 119, 129]. Аденомиоз не всегда проявляется патогномичными клиническими признаками и может ассоциироваться с другими заболеваниями, являясь причиной дисменореи у 30%, меноррагии у 50%, синдрома хронической тазовой боли и бесплодия, на долю которых приходится более 20% от числа страдающих аденомиозом пациенток [18, 20, 99, 116, 165, 256]. Зачастую аденомиоз сопровождается такими заболеваниями, как эндометриоз (70%), лейомиома (50%), гиперплазия эндометрия (35%), эндометриальные полипы (2%) и эндометриальная карцинома [99, 165, 255, 256, 278]. Раньше аденомиоз встречался в периоде поздней репродукции: это были пациентки за сорок и повторно рожавшие, находили его в гистерэктомических образцах [96, 276], то есть была изучена неверная популяция. Сегодня отношение поменялось и аденомиоз может быть диагностирован у молодых женщин в раннем репродуктивном возрасте и даже в подростковом [94, 100, 121, 126, 232, 246, 283, 296].

Матка активна на протяжении всего репродуктивного периода жизни, молекулярные механизмы вовлекают местную продукцию эстрогена [178, 207, 208]. Локальный гиперэстрогенизм повышает активность субэндометриального миометрия, что активирует местную продукцию эстрадиола, приводя к локальной гиперэстрогении и повышению числа

эстрогеновых рецепторов [51, 57, 112, 113, 119, 145, 166, 191, 231, 254].

Механизм тканевой травматизации и восстановления ассоциируется со специфическим физиологическим процессом, который запускает продукцию интерлейкинов, в том числе и интерлейкина-6 [57, 76, 77, 91, 135, 136, 137, 182], приводя к развитию диффузного или местного аденомиоза различной степени [51, 91, 93, 98, 106, 108, 210, 211, 241, 287]. Субстанций, контролирующих пролиферацию в эндометрии, апоптоз и влияющих на процессы инвазии при аденомиозе огромное количество. К ним, кроме интерлейкинов, относятся и молекулы адгезии, и сосудисто-эндотелиальные факторы роста, и матриксные протеиназы и др. [1, 3, 8, 10, 12, 24, 25, 43, 53, 81, 112, 113, 114, 292].

В клинической практике доказано снижение восприимчивости эндометрия при аденомиозе к имплантации оплодотворенной яйцеклетки при ЭКО, что связано и с рецептивностью эндометрия, и с воспалительной реакцией, и с нарушением процессов адгезии [10, 12, 57, 118, 136, 137, 206, 207].

Основным инструментальным методом диагностики аденомиоза является ультразвуковое исследование с определением индексов резистентности, Хатля и т.д. [4, 5, 6, 71, 72, 86, 99, 101]. Однако золотым стандартом из визуализационных методов остается магнитно-резонансная томография и гистероскопия [67, 70, 104, 273, 290].

Подготовка к проведению ЭКО сегодня не включает лечение аденомиоза, осложняющего бесплодие, на прегравидарном этапе. Попытки проводить лечение диеногестом, в том числе и перед протоколами ЭКО у пациенток с аденомиозом I-II стадии дали повышение частоты беременности на 48,6% [111, 133, 160]. Однако сравнительных исследований по использованию на прегравидарном этапе а-ГнРГ и диеногеста под контролем минимально инвазивного комплекса диагностики не проводилось.

Степень разработанности темы

Проблеме лечения бесплодия на фоне аденомиоза посвящено большое количество публикаций и исследований, в которых рассматриваются клинические, диагностические аспекты, а также методы терапии. Имеется ряд работ, в которых изучены отдельные аспекты проблемы [4, 5, 6, 57, 67, 136, 160; 207, 208; 264]. Подтвержденная роль молекул адгезии в имплантации в программах ВРТ у пациенток с трубным фактором бесплодия [10, 11, 12, 24] не изучена у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, что представляет несомненный интерес. Изучены соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов к интерлейкинам при аденомиозе [136, 264], но в совокупности с визуализационными методами и иммунно-воспалительными их роль не определена. Кроме этого, сегодня не представлен малоинвазивный комплекс диагностических методов, который мог бы характеризовать готовность пациентки с аденомиоз-ассоциированным бесплодием к проведению ЭКО.

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

Цель исследования: путем выявления клинико-диагностических параллелей у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием повысить частоту наступления беременности и ее вынашивания в протоколах ЭКО за счет совершенствования прегравидарной подготовки.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Выявить особенности репродуктивного и соматического анамнеза у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием.

2. Определить приоритетные клинические проявления при аденомиоз-ассоциированном бесплодии.

3. Выявить основные ультразвуковые и рентгеновские маркеры аденомиоз-ассоциированного бесплодия до и после лечения, приоритетные гистероскопические картины при аденомиозе.

4. Изучить иммунно-воспалительные маркеры при аденомиоз-ассоциированном бесплодии, определить их значимость и происходящие изменения на фоне терапии.

5. Провести анализ морфологических особенностей эндометрия и рецепторного аппарата при аденомиоз-ассоциированном бесплодии, сопоставив с клиническими проявлениями, гистероскопической картиной и иммунно-воспалительными показателями.

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

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

Научная новизна

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

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

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

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

Установлена связь между аденомиозом и заболеваниями ЖКТ, которые способствуют повышению уровня гомоцистеина, что ведет к осложнениям беременности, в том числе и преэклампсии.

Выявлена умеренная положительная взаимосвязь между уровнем периферических лейкоцитов и ЭР стромы, умеренная отрицательная между уровнем лейкоцитов и ПР желез, в совокупности определяющую умеренную, близкую к сильной взаимосвязь – коэффициент канонической корреляции $R=0,672$.

Выявлена каноническая связь между тазовой болью вне менструации и диспареунией ($R=0,532$).

Показаны изменения ультразвуковых, рентгеновских маркеров наличия аденомиоза у пациенток на фоне гестагенов и а-ГнРГ.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Выявленные диагностические и клинические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии, способствуют выбору адекватной медикаментозной подготовки к ЭКО, предпочтение в которой должно быть отдано гестагенам (диеногест).

Повышение ИР БА и увеличение толщины «переходной зоны» при аденомиоз-ассоциированном бесплодии более 12 мм повышает вероятность неблагоприятной имплантации и риск «врастания», нарушение плацентации приводит к рождению маловесных детей, преждевременным родам и риску развития преэклампсии.

Нормализация на фоне терапии ИР БА, кровоснабжающей плацентарную площадку, прогностически благоприятна для ЭКО и снижает частоту осложнений беременности.

Лейкоциты периферической крови способствуют повышению ИЛ-6, совместно с рецепторами прогестерона способствуют повышению числа рецепторов к эстрогенам.

Совместное относительное повышение гомоцистеина и АЛТ ведет к повреждению эндотелия сосудов, активирует систему свертывания крови, повышает агрегационную активность тромбоцитов и ведет к повышению холестерина.

Определена корреляционная связь эстрогеновых и прогестероновых рецепторов клеток ядер стромы и желез до лечения с ИР маточных сосудов после лечения: ЭР стромы до лечения и ИР ПМА после лечения $R = -0,35$; ЭР желез до лечения и ИР РА после лечения $R = 0,28$; ПР стромы до лечения и ИР БА после лечения $R = -0,25$.

Методология и методы исследования

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

Программа исследования включала изучение соматического и репродуктивного здоровья 247 пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, после чего были выделены клинические группы методом

случайной выборки (49 пациенток, составивших 1 и 2 группы), проведено обследование в клинических группах и группе контроля (25 пациенток с мужским фактором бесплодия без аденомиоза - 3 группа). При исходном обследовании использовали общепринятые клинико-диагностические методы, которые включали стандартный опрос, изучение физикального статуса, гинекологический осмотр, инфекционный скрининг, исследование спермограммы. Пациенткам 3-х групп дополнительно, после получения информированного согласия, определяли по данным ультразвукового исследования индексы резистентности маточных сосудов, индекс Хатля, по данным магнитно-резонансной томографии определяли толщину «переходной зоны», при гистероскопии - состояние эндометрия, путем взятия пайпель-биопсии определяли эстрогеновые и прогестероновые рецепторы в клетках ядер желез и стромы, определяли иммунологические показатели, характеризующие состояние молекул адгезии. С целью повышения частоты наступления беременности в протоколах ЭКО проводилась терапия гестагенами и агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов в двух клинических группах, осуществлялось наблюдение за беременностью, наступившей после ЭКО, за родоразрешением и оценкой состояния новорожденных, а также выявлялась частота рецидивов аденомиоза.

Критерии включения: пациентки с бесплодием на фоне аденомиоза, не младше 18 лет и не старше 45 лет, с отсутствием гормонального лечения аденомиоза в течении 6 месяцев до включения в исследование, способные, по мнению исследователя, выполнять условия протокола, подписавшие письменное информированное согласие.

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

Положения, выносимые на защиту:

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

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

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

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

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

Личный вклад автора в проведении исследования

Автором лично выполнен выбор направления исследования, постановка задач, сбор анамнестических данных, проведено анкетирование пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза по оригинальным,

разработанным самостоятельно анкетам и проведен анализ амбулаторных карт, проведен отбор пациенток для исследования. Результаты клинико-лабораторных показателей, диагностических комплексов по оценке аденомиоза у пациенток с бесплодием проанализированы в соответствии с критериями, разработанными аспирантом самостоятельно для формирования исследовательской базы данных и статистической обработки материала. Самостоятельно проведены все исследования, динамическое клиническое обследование и лечение. Автором самостоятельно проводилась систематизация полученных результатов, статистическая обработка и анализ полученных результатов.

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 показателей липидного спектра, углеводного обмена и др. 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 «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» министерства здравоохранения Краснодарского края (350063, г. Краснодар, ул. Площадь Победы, 1), Базовой акушерско-гинекологической клинике (отделение репродукции) ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г.

Краснодар, ул. Седина, 4), что подтверждается актами внедрения. Материалы диссертации используются в учебном процессе у клинических ординаторов, аспирантов и курсантов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: клинических конференциях кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4), региональных и всероссийских конференциях: на юбилейной конференции, посвященной 25-летию Перинатального Центра МУЗ ГБ №2 «КМЛДО» г. Краснодара, 2008 г.; XI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя», г. Москва, 2010 г.; региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии, г. Краснодар, 2015 г.; на 16 Всемирном конгрессе репродуктивной медицины, г. Берлин, 2015 г. (16-th World congress on Human Reproductin, March, 2015); региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женского населения», г. Краснодар, 2016 г.; 8-ом Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология – новые технологии», Санкт-Петербург, 2016 г.

Публикации

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

Объем и структура диссертации

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

научных литературных источника, в том числе 81 на русском и 216 на английском языках.

ГЛАВА I. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АДЕНОМИОЗА У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Аденомиоз на современном этапе

Аденомиоз - широко распространенное заболевание, проявляющееся во время репродуктивного периода жизни, характеризующееся эктопически расположенными железами и стромой в пределах миометрия [281, 161, 116, 274, 114, 18, 20]. Его распространенность по данным литературы составляет от 5% до 70% при исследовании макропрепаратов после гистерэктомии и на основании косвенных данных составляет 20-25% у пациенток репродуктивного возраста и в отсутствии популяционных исследований чаще указывают на симптомы аденомиоза и их распространенность [1, 2, 7, 9, 16, 17, 50, 58, 60, 65, 73, 80, 88, 92, 103], точно установить которую достаточно трудно. Поиск литературных источников в базах данных MEDLINE (1985–2011 гг.), EMBASE (1985–2015 гг.) и Science Citation Index Expanded (1985–2015 гг.) с целью выявления факторов риска развития аденомиоза показал, что генетическая предрасположенность, воспаление, гормональные изменения, ежемесячные, обильные менструации и влияние иммунологических факторов играют важную роль в возникновении и развитии аденомиоза. К наиболее значимым факторам относят раннюю первую менструацию, длительные обильные менструации, что при отсутствии родов приводит к повышению числа дней менструаций и теоретически повышает воздействие «ретроградной менструации» на брюшину малого таза [55, 165]. В одной трети случаев аденомиоз протекает бессимптомно и может выявляться случайно при ультразвуковом исследовании или же определяться в биопсийном материале [13, 21, 31, 67, 99, 143, 222, 237, 294]. При этом диагноз может быть ошибочным в 10-90% случаев при несоблюдении гистологических критериев. Аденомиоз не всегда проявляется патогномоничными клиническими признаками: увеличенной

маткой, дисменореей, меноррагией и может ассоциироваться с другими заболеваниями [96]. Однако по данным целого ряда исследований, аденомиоз является причиной дисменореи у 30%, меноррагии у 50%, синдрома хронической тазовой боли и бесплодия, на долю которых приходится более 20% от числа страдающих аденомиозом пациенток [16, 18, 20, 65, 85, 89, 99, 115, 116, 165, 205, 221, 256].

Аденомиоз часто сопровождается рядом других сопутствующих заболеваний, таких как эндометриоз (70%), лейомиома (50%), гиперплазия эндометрия (35%), эндометриальные полипы (2%) и эндометриальная карцинома [39, 67, 68, 115, 255, 278]. Ранее аденомиоз был свойственен периоду поздней репродукции: это были пациентки старше сорока и повторно рожавшие поскольку в основном он определялся в гистерэктомических образцах [262, 276]. Собственно говоря, с эпидемиологической точки зрения, была изучена «неверная» популяция. Все более частая постановка диагноза в родильных домах во время диагностических выскабливаний по поводу кровотечений, а также определение участков аденомиоза у бабуинов с бесплодием при операциях у них, дало возможность предположить, что аденомиоз может развиваться у молодых женщин и может оказывать значительное влияние на фертильность [99, 100]. Первичное и вторичное бесплодие выявляют в 46-50% случаев. Изучено влияние аденомиоза на преждевременные роды и на развитие послеродовых кровотечений, преэклампсии [94, 157, 158, 159, 176, 199, 226, 246]. Фактически, патологические проявления, свойственные аденомиозу, могут проявляться в раннем репродуктивном возрасте и даже в подростковом [232, 296]. Международная Ассоциация Эндометриоза, проведя опрос, выяснила, что около 50% имели симптомы заболевания до 24 лет, а 21% до 15 лет, в период 15-19 лет симптомы зафиксированы у 17%.

В последние десять лет, были выдвинуты различные патогенетические гипотезы, объясняющие начало и развитие аденомиоза, что важно для понимания его влияния на женскую фертильность. Этиология аденомиоза

точно не известна, поэтому выдвигаются многочисленные идеи:

- аденомиоз может развиваться *de novo* путем метапластической трансформации эмбриональных плюрипотентных мюллеровских клеток. Внематочные участки аденомиоза, которые наблюдаются в ретровагинальном пространстве, могут подтверждать концепцию, что в отдельных случаях аденомиоз может быть именно такого происхождения. Изучение пролиферативных и биологических свойств эктопического и эутопического эндометрия показало, что аденомиоз не отвечает на такие же гормональные изменения, что определяются в эутопическом эндометрии [146];

- гипотеза, высказанная Bergeron et al (2006), определяет аденомиоз как инвагинацию базального эндометрия в миометрий из-за нарушений или отсутствия маточной соединительной зоны – «переходной зоны» или «Junctional zone» (JZ) [115, 116, 140, 141]. Поверхность эндометрия единственная слизисто-мышечная ткань, лишенная явной, промежуточной оболочки, и как результат эндометрий непосредственно прилежит к миометрию. При этом эндометрий может продвигаться между пучками слабых гладкомышечных волокон что ослабляет тканевую когезию (тканевую связь между молекулами), то есть прочность ткани и ее возможность противостоять внешнему воздействию. Процесс инвагинации и интрамиометриального распространения может облегчаться нециклической, анти-апоптической активностью базальной оболочки, ассоциированной с относительным гиперэстрогенным статусом. Экспрессия рецепторов эстрадиола (ЭР) в участках аденомиоза значительно выше, чем в нормальном эндометрии и это сопровождается экспрессией апоптоз-подавляющего генного продукта – внутриклеточного белкового фактора (Bcl-2) в течение всего менструального цикла. Ко-экспрессия Bcl-2 и ЭР в сочетании с гиперэстрогенным метаболическим статусом может способствовать и процессу инвагинации, и всеобъемлющему «распространению» аденомиоза в

миометрий. Они могут также способствовать другим сопутствующим заболеваниям: эндометриозу, полипозу, гиперплазии эндометрия и миомам матки, возможно именно поэтому эти заболевания часто сопровождают аденомиоз [116];

- гипотеза, высказанная Leyendecker et al, предполагает гиперэстрогению как ведущий фактор и аденомиоз как результат механизма тканевого повреждения и восстановления / tissue injury and repair (TIAR) [211]. Матка постоянно активна на протяжении всего репродуктивного периода жизни и поэтому неминуемо подвергается механическому растяжению. Молекулярные механизмы ассоциированные с механическим растяжением, повреждением и восстановлением заключаются в модели, достаточно сходной и для других тканей, и вовлекают экспрессию P450 ароматазы и местную продукцию эстрогена [179, 196]. Предполагается, что маточная дисфункция у женщин с аденомиозом может быть результатом местной гиперэстрогении наряду с этим уровень периферического эстрадиола находится в нормальных пределах [91, 93, 210, 211, 287]. Локальная гиперэстрогения приводит к повышенной перистальтической активности субэндометриального миометрия, подвергая супрафизиологическому механическому растяжению клеток в зоне маточного угла. Это фокусно активирует TIAR систему с последующей местной продукцией эстрадиола. Механизм тканевой травматизации и восстановления ассоциируется со специфическим физиологическим процессом, который запускает местную продукцию интерлейкина-1 (ИЛ-1), который активирует фермент циклооксигеназы-2 (COX-2), приводя к продукции простагландина E₂ (ПГЕ₂), который в свою очередь активирует стероидогенный острозависимый регуляторный белок/steroidogenic acute regulatory protein (STAR) и ароматазу P450. Таким образом, может воссоздаваться тестостерон и в результате процесса ароматизации превращаться в эстрадиол, что вызывает/обуславливает его пролиферативные и восстанавливающие эффекты через эстрогеновые

рецепторы [182, 287]. Продолжающаяся гиперперистальтическая активность и устойчивое повреждение, не приводят к восстановлению и все возрастающее число очагов вовлекается в процесс хронического повреждения, пролиферации и воспаления. Распространение таких участков приводит к функционированию зон базального эндометрия как эндокринной железы, продуцирующей эстрадиол. Локальная продукция эстрогенов может достигать тканевого уровня, который паракринно повышает маточную перистальтическую активность предположительно модулируемую эндометриальным окситоцином и его рецепторами, что создает замкнутый круг. Гиперперистальтика, индуцируемая локальной продукцией эстрогена, вероятно способствует механической травме, приводя к повышенной десквамации фрагментов базального эндометрия и, на фоне повышенной маточной ретроградной транспортной способности, усиливается транстубальная диссеминация этих фрагментов. Гиперперистальтика и повышенное внутриматочное давление со временем приведут к миометриальной дегисценции (расхождению), которая инфильтрируется базальным эндометрием со вторичным развитием перистромальной мышечной ткани. Результатом может быть диффузный или местный аденомиоз различной степени [91, 93, 161, 210, 268, 287]. Возможно, что изменения подэндометриального миометрия при беременности усугубляют уже имеющийся аденомиоз [141];

- другой фактор, способствующий развитию аденомиоза – ятрогенная травма. Хирургическое вмешательство может вызывать распространенное поражение с усиленной TIAR реакцией [141, 269]. Быстро возрастающие уровни локального эстрогена в течение процесса восстановления, служащие препятствием яичниковому контролю над маточной перистальтической активностью, приводят ко второму этапу повреждения с последующей аутоотравматизацией и сохранением процесса заболевания.

Сегодня имеются доказательства того, что именно эндометриоз является наиболее частой причиной бесплодия [85]. Анализ, проведенный в течение 1989-2005 гг при участии 58 427 замужних медсестер младше 40 лет, выявил скорректированное с возрастом повышение частоты бесплодия в 2 раза у пациенток младше 35 лет. Риск первичного и вторичного бесплодия был одинаков. Важным остается вопрос своевременной постановки диагноза и правильно выбранной тактики ведения.

1.2. Нарушения эутопического эндометрия при аденомиозе

Гормональные нарушения: большинство исследований считают, что аденомиоз прежде всего характеризуется локальной гиперэстрогенией, индуцированным повышением ПГЕ2 [91, 93, 98, 100, 116, 146, 161, 210, 211, 241, 273, 287, 289]. Повышение ЭР вызывает понижающую регуляцию прогестероновых рецепторов (ПР), потерю их активности и, в конечном итоге, приводит к прогестероновой резистентности, что объясняет некоторые патогенетические механизмы развития аденомиоза. Рассматривая эутопический эндометрий при аденомиозе, необходимо сказать, что гистологически он имеет строение, как правило, идентичное строению у здоровых пациенток, а биохимические его параметры отличаются от нормы [170, 173, 194, 212].

Стероидные рецепторы. Часто утверждают, что в большей степени локальная, чем системная гиперэстрогения, является фактором патофизиологии аденомиоза. Активность ароматазы и эстрон сульфатазы определяли в эктопическом эндометрии и ароматаза определялась в железистых клетках эутопической и эктопической эндометриальной ткани у женщин с аденомиозом, при этом уровень ее подавлялся при лечении даназолом [82, 154, 203]. При аденомиозе вовлекаются эндометриальные железы, но не железы стромы, при этом экспрессируется большое количество рецепторов человеческого хорионического гонадотропина / лютеинизирующего гормона (hCG/LH) – mRNA, а также белка иммуно-

реактивного рецептора. Однако различие между вовлеченными в процесс болезни (аденомиоз) и не вовлеченными железами было не достоверным. А-ГнРГ и Даназол® снижали экспрессию ароматазы цитохрома P450 в эутопическом эндометрии при аденомиозе [148, 180, 186]. В наблюдениях Chen et al.(2010) установлена роль уровня системных стероидов в патогенезе аденомиоза [231].

Известны сообщения, что и эндометриоз, и аденомиоз ассоциируются с местной повышенной продукцией эстрогена, локализованной исключительно в цитоплазме железистых клеток и едва-едва в строме [106, 206], однако пробы не были классифицированы исходя из фазы цикла.

Данные проведенных исследований дают возможность предположить, что локальный уровень активности эстрогенов выше в норме в сравнении с больным эндометрием во время секреторной фазы с повышенным превращением [51, 163, 247], однако не было выявлено различий между эутопическим эндометрием при аденомиозе и эутопическим эндометрием при эндометриозе.

Считают, что уровень эстрадиола в менструальной крови был наибольшим при аденомиозе и самым низким в нормальной менструальной крови, различий не было отмечено между эндометриозом и аденомиозом, а также при лейомиоме [107, 230]. Роль стероидов была продемонстрирована индукцией аденомиоза в эксперименте на животной модели [218, 219].

Ueki et al. (2004) писали, что экспрессия ЭР была более выраженной в эктопическом по сравнению с эутопическим эндометрием в течение секреторной фазы у женщин с аденомиозом [169]. Использование Даназола® приводило к ослаблению экспрессии рецепторов к эстрогенам в эктопическом эндометрии при аденомиозе в сравнении с изменением экспрессии после назначения а-ГнРГ, при этом число апоптозных клеток в эктопическом эндометрии при аденомиозе при лечении Даназолом® или а-ГнРГ повышалось [169].

Nie et al. (2009) сообщали о низкой экспрессии рецепторов прогестерона В (ПР-В) в эутопическом и эктопическом эндометрии у женщин с аденомиозом в сравнении с эндометрием здоровых женщин. Отмечалась статистически значимая разница в экспрессии ПР-В в нормальном эндометрии в сравнении с эутопическим и эктопическим эндометрием у женщин с аденомиозом. ПР-В были снижены в эктопическом и эутопическом эндометрии при аденомиозе в сравнении с контролем [189]. Экспрессия ЭР- α в эндометрии при аденомиозе была отлична от нормального эндометрия в средне-секреторной фазе цикла, при этом экспрессия ЭР- β статистически была повышена в пролиферативную фазу менструального цикла. Экспрессия ПР-А была подобна ПР-В, с сокращённой экспрессией в базальной строме при аденомиозе. Экспрессия ЭР- β , ПР-А, и ПР-В была подобна в базальном эндометрии и в очагах аденомиоза [166].

Таким образом, локальный гиперэстрогенизм является значимым фактором развития аденомиоза [118, 163, 175]. На уровень эстрогенов влияет целый ряд факторов и проявляется это изменением уровней эстрогеновых и прогестероновых рецепторов.

Эндометрий при аденомиозе может проявлять особые свойства в силу наличия заболевания как вероятного источника кровотечения в отличии от здоровых женщин. Имеется локальный гиперэстрогенизм и могут иметь место неустановленные системные факторы, ответственные за этиологию аденомиоза [112, 113]. А имеющаяся повышенная частота гиперплазии эндометрия или полипов у женщин с аденомиозом могут быть вторичными по отношению к этому механизму. Вполне вероятно, что предполагаемая инвазивность является природной особенностью эндометрия как такового. Возможно, что при аденомиозе существуют различия, касающиеся симптомов заболевания: повышенной болезненности, кровотечений или бесплодия. Различия эутопического эндометрия могут ассоциироваться с патологией тазовых органов, в том числе и эндометриозом [119, 128, 259]. Все это предполагает проведение дифференциального диагноза, тщательного

гистологического анализа проб.

Интересным является вопрос эндометриальной иннервации. Оказалось, что при аденомиозе иннервация в матке отсутствовала и была выявлена в образцах маток у женщин с наличием болевого синдрома, хотя обычно боль сопровождает женщин, имеющих аденомиоз, причина этого до сегодняшнего дня неясна [249, 250]. Целым рядом исследователей [156, 197] при изучении нервных волокон в эндо- и миометрии у пациенток с эндометриозом, сопровождающемся болью, уровень экспрессии иммунно-окраски PGP9.5 не варьировал в зависимости от наличия аденомиоза или эндометриоза.

Barcena de Arellano et al. (2013) сравнивали отношение экспрессии ароматазы цитохром P-450 и ЭР в нервных волокнах матки. Они сообщали, что очаги аденомиоза не иннервировались и плотность симпатических нервных волокон в миометрии у женщин с аденомиозом была ниже в сравнении с группой без аденомиоза. Выявлено более высокое соотношение ЭР α /ЭР β при аденомиозе в сравнении с контролем. Авторы заключили, что эстрогены могут играть ключевую роль в нарушении симпатической маточной иннервации, которая может влиять на патогенез аденомиоза [254]. В научных работах были продемонстрированы данные, что на фоне леваноргестрел-содержащей релизинг-системы (Mirena®) снижается экспрессия фактора роста нервной ткани [150], при аденомиозе выше частота рецепторов к тирозинкиназе, выше экспрессия протеина высоко афинного фактора роста нервной ткани [172, 280]. Описывается три процесса: миграция регулирующих клеток, развитие нервной системы и ангиогенез, объединенные системой SLIT/ROBO, способствующей апоптозу и коррелирующему с клиникой тяжелой дисменореи у пациенток с аденомиозом [131, 183, 192, 257, 263, 264]. Chen et al. (2013), сообщали о повышенной экспрессии маркера зрелых стволовых клеток Musashi-1 в эктопическом эндометрии при аденомиозе. Musashi-1 - это протеин, который у людей кодируется геном MSI1 и эволюционно является «консервирующим/сохраняющим» маркером клеток-предшественников

ЦНС, включая нейрональные стволовые клетки. Musashi-1 экспрессируется на протяжении всего менструального цикла, в секреторную фазу эпителиальная экспрессия при аденомиозе была выше в сравнении с нормальным эндометрием [191].

Эндометрий - динамически изменяющаяся ткань, которая подвергается циклам быстрого роста и инволюции в течение менструального цикла, сопровождается активным ангиогенезом и развитием артериол и капиллярной сети, механизмов контроля менструальной кровопотери. Аденомиоз сопровождается выраженным менструальным кровотечением, однако влияние аденомиоза на сосудистые регуляторные механизмы в пределах эндометрия остаются не ясными.

Schindl et al. (2001) и Tokyol et al. (2009) сообщали об отсутствии повышения микрососудистой плотности в эутопическом эндометрии при аденомиозе в сравнении с контрольной группой [170, 194].

Hung et al. (2003) продемонстрировали активность эутопического эндометрия при аденомиозе в пролиферативную фазу, хотя ими же это и было опровергнуто [185]. Yang et al. (2007) забирали пробы в ранней и средней пролиферативной фазе цикла, ряд авторов сообщали о повышенной пролиферации стромальных клеток эндометрия и заключили, что эти изменения могут соотноситься с распространенностью аденомиоза [102, 105, 109, 239].

Было показано, что терапия а-ГнРГ редуцирует клеточную пролиферацию, возможно посредством прямого антипролиферативного действия [122, 145].

На сегодняшний день достигнут значительный прогресс в понимании структурных и функциональных свойств эндометрия, включая факторы, которые ответственны за имплантацию и менструацию но, вместе с тем, меньше внимания уделено эндометрию при аденомиозе и бесплодию. Нам не все известно о механизмах, которые могут быть вовлечены в аномальные

маточные кровотечения, дисменорею или бесплодие, связанные с аденомиозом.

Необходимо отметить, что большинство исследований, посвященных эндометрию при аденомиозе, основаны на гистерэктомических материалах, возможно поэтому аденомиоз остается пост-гистерэктомическим диагнозом. Сопутствующий аденомиозу эндометриоз может ассоциироваться с изменениями эутопического эндометрия даже при наличии гистологически нормального эндометрия. В недавних публикациях были описаны нарушения эутопического эндометрия при аденомиозе [112, 113] и при эндометриозе [119, 259]. Для эндометриоза характерна нарушенная экспрессия генов, местная выработка эстрогена [57] и нарушенный ответ эндометрия на прогестерон; повышенная плотность нервной ткани и оксидативный стресс. При аденомиозе метаболические и молекулярные нарушения часто подобны тем, что регистрируются при эндометриозе, сопровождаются повышенным ангиогенезом и пролиферацией, сниженным апоптозом, допускающим локальную выработку эстрогенов и отличающиеся резистентностью к прогестерону, а также нарушенной экспрессией цитокинов.

До сегодняшнего дня используется классификация, разделяющая цикл на пролиферативную и секреторную фазы. Эндометрий является высоко динамичной тканью и его изменения подвержены влиянию стероидов в течение всего менструального цикла. Другим значимым фактором вариации является региональное зонирование эндометрия. Установлено, что эндометрий из зоны перешейка матки не пригоден для функциональной диагностики, поскольку узлы могут не продемонстрировать нормальные циклические изменения [128], а фрагменты из разных отделов матки (дно и перешеек) в норме демонстрируют различия в их развитии [127].

Не выявлено особых гистологических характеристик, отличающих эутопический эндометрий у пациенток с аденомиозом в сравнении с эндометрием здоровых женщин. Но с учетом своей доступности эутопический эндометрий становится мишенью для исследований в

отношении диагностики аденомиоза, которая включает гистероскопическую визуализацию и выполнение гистероскопической биопсии [83, 237].

Иммунологические нарушения: гиперэстрогения стимулирует продукцию интерлейкинов (ИЛ), в том числе и ИЛ-10, который является иммунномодулирующим цитокином, продуцируемым многими клеточными популяциями [171]. Многочисленными исследованиями выдвинуто предположение о том, что ИЛ-10 является одним из основных противовоспалительных цитокинов и выполняет важную роль в патогенезе ряда хронических воспалительных заболеваний и рака. Wang et al (2010) выдвинули постулат, что экспрессия ИЛ-10 может способствовать образованию и поддержанию иммуносупрессии, что может объяснить персистенцию эктопических очагов в брюшной полости или миометрии не будучи элиминированными иммунной системой. Сообщалось, что эпителиальные клетки в эутопическом и эктопическом эндометрии у женщин с аденомиозом, демонстрировали более высокую экспрессию ИЛ-10 по сравнению с контролем [171]. Более того, при аденомиозе активируются ряд иммунологических реакций, включая изменения клеточного и гуморального иммунитета, например выраженная экспрессия антигенов клеточной поверхности или молекул адгезии, повышенное число макрофагов или иммунных клеток, депозиция иммуноглобулинов и компонентов комплемента [130, 87, 142, 233, 234]. К тому же, аденомиоз характеризуется высокой частотой аутоантител в периферической крови и в эндометрии. Клетки эндометрия оказываются в условиях иммунологического стресса, протектируемые белками теплового шока [171].

При аденомиозе распознается патологический воспалительный ответ вследствие нарушенной секреции интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) [295]. Повышенная экспрессия ИЛ-6 способствует локальной гиперэстрогении, что ассоциируется с недостатком прогестероновых рецепторов. ИЛ-6 является также «маркером имплантации» наряду с фактором подавления лейкемии/Leukaemia Inhibitory Factor (LIF), который

является модифицированным у женщин с аденомиозом [209]. Иммунологические нарушения маточной среды широко продемонстрированы Ota et al (2001- 2003 гг), которые описывали сверх-экспрессию Human Leukocyte Antigens (HLA) класса II при аденомиозе [130, 142, 233, 234]. Эти молекулы первыми распознаются макрофагами и затем активируют Т-клетки. Активированные Т-лимфоциты вырабатывают цитокины, которые в свою очередь стимулируют выработку иммуноглобулинов В-лимфоцитами. Цитокины и иммуноглобулины, особенно выработанные против фосфолипидов (аутоантитела), могут индуцировать бесплодие и преждевременные роды или выкидыш.

Эндометриальная микросреда при аденомиозе отличается в некоторых аспектах клеточного и гуморального иммунитета от нормального эндометрия. Аберрантные иммунные ответы могут наводить на мысль об иммунологическом стрессе или иммунологической толерантности. Наблюдаемые различия могут быть результатом структурных нарушений. Одной из интересных гипотез, которая ещё не полностью исследована, является факт, что эндометриальные различия могут быть связаны с клиническими симптомами в большей степени, чем с наличием аденомиоза. Клиническая значимость наблюдаемых морфологических, биохимических и молекулярных различий окончательно не ясна и пока некоторые из этих аномалий могут быть рассмотрены как влияющие на фертильность и на результаты ЭКО, это тот самый случай, когда влияние аденомиоза на фертильность остаётся противоречивым.

Сегодня необходимо остановить свое внимание на участии в этом процессе молекул адгезии, экспрессируемых на поверхности лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов. В связи с чем определение маркеров иммуно-воспалительного генеза при аденомиозе является весьма актуальным.

1.3. Иммуновоспалительная активность при аденомие и бесплодии

Формирование бесплодия, в том числе и на фоне аденомиоза, обусловлено множеством факторов ангиогенно-воспалительного стресса: инфекционными агентами, оперативными вмешательствами на органах малого таза, а также сопутствующей гинекологической патологией (хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит, наружный генитальный эндометриоз, миома матки). Все перечисленные факторы оказывают непосредственное влияние на репродуктивную функцию, препятствуя наступлению беременности. Нарушенный иммунный ответ, ассоциированный с аденомиозом, может определять сниженную реализацию репродуктивного потенциала, в конечном счете приводя к имплантационной недостаточности. Активированные макрофаги, продуцирующие большое количество оксида азота, могут препятствовать оплодотворению и/или имплантации. Даже после успешной имплантации, эмбрион может быть атакован активированными макрофагами или Т-клетками, что приводит к раннему выкидышу [142, 233, 234]. Рецидивирование и дальнейшее прогрессирование аденомиоза, которое отмечается в последние годы у 80% больных, несмотря на проведение медикаментозной терапии [1, 25], обуславливает целесообразность и необходимость углубленного исследования иммунологических аспектов аденомиоза. Это позволит не только выявить возможные достоверные маркеры его диагностики, особенно, на этапе подготовки к беременности, но и определить степень тяжести патологического процесса и прогнозировать исход аденомиоза, что является несомненно важным для дооперационного этапа. Наряду с этим при изучении иммунологических аспектов аденомиоза важно провести определение тех факторов иммунитета в патогенезе заболевания, которые в первую очередь позволят расширить возможности его терапии. К таким маркерам могут быть отнесены цитокины.

Цитокины это семейство белковых и гликопротеидных молекул,

выполняющих функцию медиаторов межклеточных взаимодействий и принимающих участие в пролиферации, дифференцировке клеток, репарации и ремоделировании тканей, а также в регуляции иммунного ответа и воспаления [10, 11, 12, 29, 36, 38, 43]. В настоящее время хорошо известна роль многих цитокинов и факторов роста в патогенезе эндометриоза и непосредственно аденомиоза [32, 53, 56, 76, 117, 193, 258]. Экспериментально обосновано также, что рост и развитие эктопического эндометрия связаны с нарушением экспрессии интегринавых молекул на поверхности стромальных и моноклеарных клеток эндометрия, а также дисбалансом в продукции тканевых металлопротеиназ и их ингибиторов, что приводит к усилению инвазивных свойств эндометрия и изменению продукции и рецепции цитокинов [54]. В этой связи интерес представляют данные N. Maeda et al (2002) [216] о том, что фактором риска при эндометриозе является повышенная экспрессия NK-клетками молекул адгезии. Известно, что многие цитокины индуцируют экспрессию молекул адгезии, которые регулируют процессы пролиферации и менструального воспаления эндометрия [155]. В ряде работ продемонстрировано [48, 110], что общее содержание сывороточного интерлейкина-6 (ИЛ-6) при эндометриозе яичников в 10 раз превышает уровень его у здоровых женщин. Особо это выявляется при наличии бесплодия или рецидиве заболевания. Считают, что повышение содержания ИЛ-6 выше 10 пг/мл через 3 месяца после оперативного лечения при отсутствии клинических и инструментальных признаков заболевания, свидетельствует о высоком риске рецидива. Экспериментальные исследования Д.В. Посисеева (2006) [54] показали, что источником ИЛ-6 при наружном генитальном эндометриозе служат макрофаги и лимфоциты. На ранних этапах развития экспериментального эндометриоза у крыс резко усиливается внутриклеточный синтез ИЛ-6 эндометриальными макрофагами, тогда как на поздних этапах усиленный синтез ИЛ-6 обусловлен преимущественно лимфоцитами.

Исследований, посвященных выявлению иммунологических аспектов аденомиоза значительно меньше, однако имеющиеся данные свидетельствуют, что одним из факторов патогенеза аденомиоза является иммунная дисрегуляция продукции цитокинов как клетками крови, так и эндометрия [90, 75]. В частности, Хорольской А.Е. и соавт. (2006) показано существенное возрастание в периферической крови пациенток с аденомиозом ряда провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-1 β , что вполне объяснимо активным участием цитокинов в клеточной активации, пролиферации, экспрессии молекул адгезии и индукции острофазового ответа в системе репродукции [76].

Наряду с этим цитокины оказывают стимулирующее влияние на активность селектинов - белков, которые классифицируются и обозначаются по их локализации: эндотелиальный (Е), тромбоцитарный (Р), лейкоцитарный (L) селектины. Одно из главных свойств селектинов то, что все они являются комплементарными белками, включаются в процесс адгезии нейтрофилами, стимулируются цитокинами [37].

Известно также, что анализ содержания L-селектина в культуральной среде эмбрионов способствует повышению эффективности программы ЭКО/ИКСИ при выборе времени переноса эмбриона в полость матки: при низком уровне L-селектина - на 3-й день, а при высоком уровне L-селектина - на 5-й день культивирования [10]. Кроме того показано, что определение содержания L-селектина в крови более 1710 нг/мл в период «окна имплантации» перед проведением ЭКО/ИКСИ требует дополнительного анализа эндометрия (L-селектина и лиганда МЕСА-79) или прегравидарной подготовки эндометрия, что не всегда проводится.

Повышение уровней селектинов в крови зачастую связывают с прогрессированием заболевания, его морфологическими проявлениями и прогнозом [242, 291, 292]. Считается, что повышение содержания селектинов свидетельствует о наличии дисбаланса эндотелиально-тромбоцитарно-

лейкоцитарных взаимодействий при инфекционном (вирусном) процессе в виде увеличенного количества адгезивных молекул, высокого рилизинга селектинов из эндотелиоцитов и тромбоцитов, обусловленного их активацией, повреждением и дисфункцией [12, 81, 124]. Напротив, снижение содержания селектинов в крови больных в динамике лечения свидетельствует об уменьшении эндотелиального повреждения, вызванного, в том числе, и эффективностью лечебных мероприятий [12, 81].

Провоспалительные цитокины, продуцируемые Th1-клетками, активируют эндотелиальные клетки и макрофаги, тем самым индуцируя экспрессию молекул адгезии, среди которых важная роль отводится селектинам [251]. И в этой связи, одним из наиболее чувствительных и информативных серологических маркеров активации Th1-типа иммунного ответа при заболеваниях человека является неоптерин [41]. При заболеваниях, связанных с активацией иммунной системы, уровень неоптерина повышается [168]. Главным источником неоптерина сегодня считают моноциты/макрофаги [228, 240]. Так под влиянием ИФН γ , ФНО α и ИЛ-2 в активированных моноцитах и макрофагах из гуанозинтрифосфата усиливается образование неоптерина (D-эритро-1',2',3',-тригидроксипропилптерина). При этом основным индуктором его синтеза является ИФН γ , а другие Th1-цитокины (ФНО α и ИЛ-2) резко усиливают стимулированную ИФН γ выработку неоптерина [41, 228, 240]. Важно, что противовоспалительные Th2-цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10) и глюкокортикоиды, наоборот, подавляют его продукцию активированными макрофагами [59]. Однако неоптерин может вырабатываться и эпителиальными клетками, стимулированными ФНО α [41], что дает основание рассматривать неоптерин в качестве интегрального показателя цитокинзависимой активации моноцитов/макрофагов и эпителиальных клеток [3, 8, 35, 77]. Интерес представляет обнаруженная авторами положительная корреляция уровней ФНО α , ИЛ-6 и неоптерина с титрами антифосфолипидных антител в крови и с повышением иммуновоспалительной активности заболевания. Так

повышение уровня цитокинов и неоптерина, как правило, коррелирует с активностью патологического процесса: гиперпродукция ИЛ-6, ФНО α , рФНО-Р и ИЛ-18 при системной красной волчанке и других аутоиммунных ревматических заболеваниях и тесно связано с развитием кардиоваскулярных нарушений [179, 190]. Биологические эффекты неоптерина связаны с его способностью модулировать внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс посредством активации фактора транскрипции NF-kB с последующей индукцией большого числа провоспалительных, протромботических и проатерогенных медиаторов (ФНО α , ИФН γ , ИЛ-1, ИЛ-6, молекул адгезии) [195]. Таким образом, определение L-селектина, неоптерина и ИЛ-6 в процессе проводимого исследования, поможет выявить некоторые новые патогенетические аспекты развития аденомиоза, осложненного бесплодием.

1.4. Визуализационные методы диагностики аденомиоза

Ультразвуковое исследование (УЗИ). С внедрением современных технологий ультразвука: 3D УЗИ, наступила новая эра в использовании УЗИ. Использование 3D УЗИ для визуализации “переходной зоны” приобретает все большую диагностическую ценность, хотя магнитно-резонансная терапия (МРТ) является “золотым” стандартом для постановки диагноза аденомиоз, проведение трансвагинального УЗИ демонстрирует высокую корреляцию [99]. Кроме определения шаровидной формы матки, асимметрии толщины ее стенок, неоднородной структуры мышечного слоя, слабой границы между эндо- и миометрием, интрамиометриальных кист, форма матки была разделена на три категории – треугольная (нормальная), умеренно измененная треугольная форма и псевдо Т-образная форма [67, 86, 99, 101, 201, 227, 266, 279, 282].

Считают, что информативность УЗИ для диагностики аденомиоза составляет 20-86% [1, 49, 204] и сегодня ведется поиск новых маркеров УЗИ [71, 72]. Использование определения индексов резистентности (ИР) маточных сосудов имеет практическое значение [4, 5, 6, 14, 21, 44, 49, 204],

хотя в их определении и выделяют различия. Одни авторы считают, что при аденомиозе ИР в маточных сосудах в норме меньше, или особо не различаются [204], другие считают, что при аденомиозе ИР выше [14, 44, 49]. Продолжающиеся споры по поводу величин ИР при аденомиозе, способствуют продолжению изучения данных показателей при аденомиозе.

Магнито-резонансная томография (МРТ). Диагностическая ценность МРТ превышает 90% [63, 70] и картина представлена не только утолщением «переходной зоны», но и изменением ее структуры, проявляющейся кистозными включениями, зазубренностью, ее неоднородностью и т.д. Имеются структурные и функциональные различия миометрия и структуры «переходной зоны». Именно гомогенные утолщения и являются тем критерием, по которому ставится диагноз. Толщина 12 мм и более говорит о наличии аденомиоза [294].

Гистероскопия. Наличие в эндометрии участков с дефектами, определение гиперваскуляризации, в том числе и повышенной васкуляризации, а также кистозных геморрагических повреждений, связывают с наличием аденомиоза. Согласно сообщению Ota и Tanaka [233], повышенная васкуляризация связана с наличием аденомиоза как в пролиферативную, так и в секреторную фазу цикла. В проведенном ими исследовании у 23 из 40 пациенток с аденомиозом при гистероскопии регистрировалась аномальная васкуляризация: фиксировали расширенные сосуды, их численность так же варьировала, что вероятнее всего связано с аденомиозом [233]. Другой характерной чертой аденомиоза может быть наличие кистозных участков, особенно с изменениями голубоватого цвета [187], поверхностными нарушениями эндометрия, участками измененного субэндометриального миометрия, который может быть описан как мутовчатый или фиброзный. Изменения эндометрия и васкуляризация поверхностных желез при гистероскопии, выглядят как неравномерные радиальные ветвления и выпячивания в полость матки или носят характер

сотообразных изменений полости матки [164, 290]. По данным литературы чувствительность проведения гистероскопии составляет от 70% до 95% [16]. Получение гистероскопического биопсийного материала дает возможность тканевой диагностики [83, 275]. Однако, имеющие место технические особенности, могут привести к ложноотрицательному диагнозу.

Сосудистое распределение эндометрия при аденомиозе отличается от эндометрия фертильных пациенток без аденомиоза. Гистероскопически показано, что примерно половина пациенток с аденомиозом имеют аномальную васкуляризацию: сосудистое распределение неравномерное, сосуды утолщенные, дилатированы, и/или сетчатые. Более того, морфометрическим анализом эндометрия показано, что у фертильных женщин средняя площадь поверхности, общая площадь поверхности и общее число капилляров значительно повышены в секреторной фазе по сравнению с пролиферативной фазой [273]. И напротив, выше упомянутые параметры повышены в группе аденомиоза и в пролиферативной фазе, и в секреторной в сравнении с фертильными женщинами. Эти данные дают возможность предположить, что регуляторные факторы, вовлеченные в процесс сосудистой пролиферации, разнообразно гиперболизированы. Эстрогены должно быть являются наиболее заслуживающим внимание фактором, сопряженным с васкуляризацией, действующим косвенно в отношении сосудистой пролиферации опосредовано через факторы роста [271]. При аденомиозе существуют другие факторы, ответственные за нарушенную эндометриальную васкуляризацию: сосудистый эндотелиальный фактор роста/*vascular endothelial grow factor (VEGF)* и индуцированный гипоксией фактор 1 альфа/*hypoxia-inducible factor 1alpha* [173, 212]. Это подтверждает аномальное развитие васкуляризации как в пролиферативной, так и в секреторной фазах. Существует тесная взаимосвязь между VEGF и эстрогенами: элемент ответа эстрогена расположен выше геномной последовательности VEGF так что транскрипция данного уровня подвержена влиянию со стороны эстрогенов. Кроме того, воздействие эстрогенов на

секреторные клетки человека в культуре вызывает экспрессию VEGF mRNA [188]. Экспрессия VEGF mRNA повышается при добавлении эстрогенов к культуре эндометриальных клеток. И наконец, VEGF быстро экспрессируется в эндометрии при назначении эстрогенов в эксперименте на крысах с удаленными яичниками [271]. Роль эстрогенов, влияние их количества на гистероскопическую картину при аденомиозе предстоит еще выявить.

Гистеросальпингография. При гистеросальпингографии описываются аномально широкие железистые включения. Однако, диагностическое значение этих изменений пока не ясно. Сотообразные изменения полости матки могут визуализироваться при гистеросальпингографии [164, 290]. Однако диагностическая ценность этого метода исследований признается низкой, с учетом ложноотрицательных результатов, в случаях когда аденомиоз не сообщается с полостью матки или если коммуницирующие железы не заполняются контрастом, а также в случае ложноположительных результатов при внутрисосудистой или эндолимфатической интравазации [294]. Большую чувствительность гистеросальпингографии (84,4%), отмечают при ее проведении после предшествующего выскабливания накануне [1].

1.5. Экстракорпоральное оплодотворение при аденомиозе, течение беременности и родоразрешение

Решение вопроса фертильности у пациенток с аденомиозом остается актуальной задачей. Аденомиоз может оказывать неблагоприятное воздействие на фертильность, воздействуя различными механизмами. Анализ патофизиологических механизмов, лежащих в основе данного состояния, способствует пониманию того, как фертильность подвержена влиянию со стороны аденомиоза. Учитывая современные рекомендации, вопрос о направлении пациенток с аденомиозом на вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) для проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), является решенным. Не до конца решен вопрос о повышении частоты

наступления беременности в протоколах ЭКО при аденомиоз-ассоциированном бесплодии. Для этого имеются причины. Во-первых, как поведет себя бластоциста по отношению к рецепторному аппарату эндометрия при аденомиозе; во-вторых, на это влияет качество самого эмбриона и в-третьих, несомненно влияют и гормональный фон, и иммунологическая система. Несомненно именно эндометрию принадлежит одна из ведущих ролей в имплантации. Ученые [283] пришли к выводу, что аденомиоз отрицательно влияет на ЭКО, так как на его фоне снижается частота наступления клинической беременности и имплантации плодного яйца и увеличиваются риски ранней потери беременности. Поэтому Vercellini P. et al (2014) рекомендуют проводить скрининг на наличие аденомиоза перед проведением ЭКО.

Гипер-экспрессия ЭР влияет на ПР, приводя к снижению их активности, и способствуя развитию резистентности к прогестерону. Это, собственно, и определяет неблагоприятное воздействие на процесс оплодотворения, имплантации и времени наступления беременности [91, 93, 207, 287]. Кроме этого среди причин аденомиоз-ассоциированного бесплодия важная роль отводится повышенному уровню простагландинов, что вместе с повышенным уровнем эстрогенов может приводить к маточной гиперперистальтике, которая имеет два последствия: нарушение процесса транспорта спермы по трубе и нарушение процесса имплантации эмбриона [288].

Нарушенный иммунный ответ, ассоциированный с аденомиозом при бесплодии, может определять сниженную реализацию репродуктивного потенциала, в конечном счете приводя к имплантационной недостаточности. Активированные макрофаги продуцирующие большое количество оксида азота, могут препятствовать оплодотворению и/или имплантации. Даже после успешной имплантации, эмбрион может быть атакован активированными макрофагами или Т-клетками, что может привести к раннему выкидышу [142, 198, 234].

Продукция высоких концентраций простагландинов может объяснить высокий риск преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек у пациенток с аденомиозом. Простагландины стимулируют маточную сократимость *in vitro* и *in vivo* и контролируют воспалительный ответ, который приводит к дилатации и утончению шейки [94, 181, 277].

Частота наступления беременности у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием в программах ЭКО составляет по данным исследователей 44% из числа 359 пациенток, которые подверглись 720 циклам ВРТ, из их числа 31,8% родили живых детей. Частота клинической беременности на один перенос эмбриона составила 36,4% и уровень живорождения - 22,8% [248]. Надо отметить, что это были пациентки с поверхностным перитонеальным эндометриозом, эндометриомами и глубоким инфильтративным эндометриозом, особо необходимо быть осторожными при наличии эндометриом [151, 252].

В крупном популяционном Датском когортном исследовании [158] была изучена взаимосвязь между рисками осложнения беременности (преэклампсия, частота кесарева сечения, преждевременные роды, послеродовые кровотечения, рождение маловесных детей) у пациенток с эндометриозом. Результаты показали, что эндометриоз коррелировал с повышением риска преждевременных родов (скор. ОШ 1,67, 95%; ДИ 1,37-2,05), особенно родов до 27 недель 6 дней включительно (скор. ОШ 1,91, 95%; ДИ 1,16-3,15). Повышенным был риск преэклампсии (скор. ОШ 1,37, 95%; ДИ 1,06-1,77), кесарева сечения (скор. ОШ 1,83, 95%; ДИ 1,60-2,09) [158]. Авторы Шотландского исследования [244] отметили, что для женщин с эндометриозом характерным является ранняя потеря беременности и преждевременные роды.

Имеющиеся осложнения в проведении ЭКО у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, трудности с вынашиванием беременности после ЭКО у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, ставят

перед исследователями вопрос о необходимости адекватной подготовки к протоколам ВРТ. Для выбора правильной тактики ведения данного контингента необходима прегравидарная подготовка, направленная на лечение аденомиоза.

1.6. Медикаментозная терапия аденомиоза

Учитывая, что проблема наличия аденомиоза у пациенток с бесплодием характерна для всего репродуктивного возраста, так как встречается и первичное, и вторичное бесплодие, выбор терапии является актуальной задачей. Понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе аденомиоза помогает выбрать современные терапевтические стратегии. Терапевтические стратегии направлены на прерывание некоторых патологических событий и основаны на анти-эстрогеновых средствах, с целью снизить уровень простагландинов и стабилизировать иммунологическую среду. За последние 20 лет, использовались различные препараты для лечения аденомиоза и бесплодия, ассоциированного с аденомиозом. А-ГнРГ являются первым препаратом, использованным для этих целей, поскольку снижают экспрессию ароматаз и нормализуют оксид азота [104]. Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система использовалась для облегчения симптомов, ассоциированных с аденомиозом, но не известно является ли полезной система для пациенток с бесплодием [202]. Ингибиторы ароматазы, как анти-эстрогены, могут обладать рядом преимуществ в лечении аденомиоза. Kimura et al. (2007) подтвердили, что совместное использование а-ГнРГ и ингибиторов ароматаз было эффективным лечением выбора в отношении случаев аденомиоза резистентных к обычным методам лечения или у женщин, отказавшихся от хирургического лечения [125]. Badawy et al. (2012) подтвердили, что ингибиторы ароматазы являются такими же эффективными как и а-ГнРГ в уменьшении объема узловой формы аденомиоза и облегчения симптомов [108]. В последние годы разработаны такие препараты как селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ), которые способны вызвать

гипоэстрогению и устранить боль, но коррелируют с некоторыми рецидивирующими симптомами после окончания лечения [126]. Проведенные исследования по эмболизации маточных артерий, показали возможный подход в лечении симптомов, ассоциированных с аденомиозом [272]. Имеется соотносимое с возрастом ухудшение яичниковой функции после эмболизации маточной артерии, приводящей к аменорее. Сделан вывод, что беременность после эмболизации маточной артерии возможна, однако риск акушерских осложнений высок, вероятно из-за нарушенной имплантации [149]. И наконец, МРТ-ассистированная ультразвуковая высоко-фокусированная абляция является новой стратегией лечения аденомиоза, особенно при узловой форме.

Однако, сегодня мы имеем в своем арсенале специально разработанные препараты для лечения эндометриоза, в том числе и аденомиоза. Для лечения аденомиоза и эндометриоза используются прогестины, которые за счет своего антипролиферативного эффекта влияют на основные симптомы заболевания: боль и кровотечение. Диеногест (Visanne, Bayer HealthCare, Berlin, Germany) это синтетический оральный прогестин, обладающий сильным прогестагенным и умеренным антигонадотропным эффектами, но без андрогенной, глюкокортикоидной или минералокортикоидной активности. Доза 2 мг/сутки только умеренно подавляет уровень эстрадиола, и обладает высокой биодоступностью при пероральном приёме, а период полувыведения подходит для использования один раз в день [132, 138, 217]. Целый ряд проведенных исследований показал, что диеногест влияет через прогестероновые рецепторы [135, 136] на основные симптомы аденомиоза [153, 177], снижает иммунную активацию [137, 140]. Диеногест воздействует на иммунологические аспекты патогенеза аденомиоза и снижает продукцию интерлейкинов [136, 137]. Диеногест блокирует синтез простагландинов [256]. Важным является возможность использования диеногеста длительно, с целью профилактики рецидивирования после родов у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием в связи с его слабо выраженным

гипоэстрогенным системным эффектом, а его прогестагенное действие приводит к атрофии очагов аденомиоза [260]. Монотерапия прогестинами может быть использована в любом возрасте, длительно, она не оказывает отрицательного действия на гемостаз и может назначаться для лечения тазовой боли, для подавления патологических очагов, для профилактики рецидивов после хирургического лечения [111, 120, 121, 134, 138].

А-ГнРГ относятся к препаратам первой линии при лечении эндометриоз-ассоциированной боли. Они блокируют гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Применение а-ГнРГ вызывает псевдоменопаузу, проявляющуюся тяжелыми симптомами гипоэстрогении. Проведенные исследования рядом авторов [153] показали эффективность и безопасность диеногеста в дозе 2 мг/сутки в сравнении с а-ГнРГ при аденомиозе. Имеются работы, которые показали сравнительные данные по использованию после операции в течение 16 недель диеногеста по 2 мг/сутки и а-ГнРГ (трипторелин). Отмена диеногеста привела к самостоятельной беременности у 33%, которая завершилась родоразрешением у 29%. После отмены а-ГнРГ (трипторелин) беременность была зафиксирована у 29% и закончилась родами у 22% [139]. Исследования, проведенные Vartanyan E et al. (2015) у пациенток с I-II стадиями аденомиоза перед ЭКО/ИКСИ показали, что эффективность процедур повышается на 48,6% [160]. Имеется несколько обзоров, посвященных сравнению а-ГнРГ и прогестинов: а-ГнРГ ассоциировались со значительным сокращением минеральной плотности кости и уровня эстрадиола и высокой частотой приливов, головной боли, изменений настроения, сухости влагалища, тогда как прогестогены ассоциировались с большой частотой набора веса и акне менее чем у 10% пациенток [201, 260].

Несмотря на это, работ по сравнению а-ГнРГ и прогестинов перед проведением ЭКО у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием не проводилось.

ГЛАВА II. ПРОГРАММА, ОБЪЕКТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленное диссертационное исследование было проведено с октября 2012 года по декабрь 2016 года на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» министерства здравоохранения Краснодарского края. Диссертационная работа проводилась в рамках научной работы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп», номер государственной регистрации 01201050303.

2.1. Структура исследования и его дизайн

Для реализации цели и поставленных задач была составлена программа исследования, заключающаяся в следующем:

- перед проведением клинико-лабораторных исследований, на первом этапе, было изучено состояние здоровья обследуемых женщин: определены росто-весовые показатели, изучена экстрагенитальная патология, становление репродуктивного здоровья, выявлено наличие гинекологической заболеваемости у пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза, обратившихся в «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции», а также направленных в центр на обследование врачами женских консультаций города Краснодара и Краснодарского края, по поводу отсутствия беременности для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО);

- следующий этап состоял в проведении клинического обследования, заключающегося в выявлении клинических маркеров аденомиоза, путем сбора анамнеза, диагностических маркеров, используя методы ультразвукового исследования (УЗИ), гистероскопии (ГС) и лапароскопии

(ЛС). Кроме этого, у пациенток клинических групп кроме исследований согласно приказа минсистерства здравоохранения РФ №107н от 30.08.12., были дополнительно определены иммунологические и иммуно-гистохимические показатели;

- третий этап исследования заключался в проведении прегравидарной подготовки в группах исследования, путем назначения терапии аденомиоза согласно принятому протоколу, гестагенами или агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов (а-ГнРГ) под контролем иммунологических исследований, и проведения протоколов ЭКО по стандартным методикам для пациенток с аденомиозом.

- итоговый анализ учитывал не только частоту наступления беременности у пациенток с бесплодием и аденомиозом, но и частоту вынашивания беременности, рождение детей по шкале АПГАР и состояние мам, получающих реабилитационную терапию в течении года, после процедуры ЭКО.

2.2. Принципы деления пациентов на группы

Всего обследовано 247 пациенток, обратившихся в учреждение для проведения процедуры ЭКО с диагнозом бесплодие на фоне аденомиоза после проведенного обследования в клиниках г. Краснодара и Краснодарского края. Всем для выявления диагноза была проведена лапароскопия, во время которой был исключен диагноз наружного генитального эндометриоза, синдрома поликистозных яичников и миомы матки. Проведена кольпоскопия и они были обследованы на вирус папилломы человека (ВПЧ), а также у них были взяты мазки на онкоцитологию. Кроме этого они были обследованы клинически, им также проводилось УЗИ по фазам менструального цикла. Все пациентки были проанкетированы по оригинальным, разработанным диссертантом, анкетам, включающим вопросы, касающиеся здоровья родителей пациентки, течения беременности у ее матери, постнатального ее развития, становления менструальной, детородной функции. Был выяснен соматический анамнез и

анамнез лечения бесплодия, по поводу которого пациентка обратилась в клинику.

Из 247 пациенток, после проведения анкетирования и анализа полученных данных, отобрано 49 женщин (19,8%), составивших группу с клинически значимыми жалобами на боль разной степени, обильные менструации и др. Контрольная группа была представлена пациентками, обратившимися в клинику для проведения процедуры ЭКО по поводу мужского фактора бесплодия без аденомиоза – 25 женщин. Всего в исследование было включено 74 пациентки.

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

Дизайн исследования заключался в следующем: был проведен подготовительный период, в котором проводился контроль исходного состояния обследуемых. После определения по Визуально Аналоговой Шкале (ВАШ) в баллах выраженность дисменореи, диспареунии и тазовой боли, не связанной с менструацией, была проведена рандомизация. В соответствии с выраженностью балльной оценки диспареунии и тазовой боли вне менструации были сформированы клинические группы: 1 группа – 26 пациенток (35,1%) по ВАШ выраженность диспареунии была $1,77 \pm 1,8$ [0-5,0]; 2 группа – 23 пациентки (31,1%) по ВАШ выраженность диспареунии была $4,78 \pm 1,44$ [5,0-8,0] и 3 группа контроля - 25 пациенток (33,8%). Интенсивность тазовой боли вне менструации составила в 1-ой группе $2,27 \pm 1,31$ [0-4,0] балла и во 2-й группе $3,61 \pm 1,47$ [0-6,0] балла.

Исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Приказом Минздрава РФ от 30.08.2012 г №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», а также в с требованием Постановления Правительства Российской Федерации от 04

октября 2012 года №1006 «Правила предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг». Все пациенты предоставляли письменное информированное согласие на проведение той или иной процедуры, операции, обследования.

Особое внимание уделялось выяснению течения беременности, формирования репродуктивной системы, репродуктивного анамнеза пациенток, состояния экстрагенитальных органов и систем, их функционированию.

Результаты анкетирования 247 пациенток были следующие: средний возраст составил $31,7 \pm 3,2$ года (от 23 до 39 лет). Среди всех проанкетированных пациенток бесплодие первичное было у 165 (66,8%), а вторичное у 82 (33,2%) пациенток. Из числа всех опрошенных у 173 (70,0%) в анамнезе у родственников первой линии был поставлен диагноз аденомиоз, эндометриоз придатков, тазовой брюшины или их сочетание. Анкетированные указывали на раннее наступление менархе (до 11 лет) у 28,7% (71 опрошенная). Средний возраст менархе составил $11,4 \pm 2,3$ года. Массо-ростовые показатели у обследованных варьировали в достаточно широких пределах: вес от 51 до 78 кг, рост от 162 до 175 см, ИМТ от 19,7 до $30,4 \text{ кг/м}^2$. ИМТ выше $30,0 \text{ кг/м}^2$, что соответствовало ожирению I степени, был только у 2-х пациенток и он не превышал $30,4 \text{ кг/м}^2$.

Не менее интересным оказался анализ состояния обследуемых во время их родов. Мы задавали вопрос: «Родились Вы в состоянии гипоксии или нет?». Оказалось, что среди 247 обследованных в состоянии гипоксии родилось 113 пациенток (45,7%). Основываясь на данных, полученных Л.Ю. Карахалис (2007), когда было показано влияние гипоксии в родах на нарушения в формировании репродуктивного здоровья, а именно развитие синдрома поликистозных яичников, нарушения менструального цикла и т.д., аналогичного влияния у анкетированных мы не отметили. Однако, у каждой второй мы выявили гипоксические нарушения при рождении, что вполне

может служить фактором, влияющим на возникновение нарушений репродуктивного здоровья.

При анализе частоты возникновения простудных заболеваний и детских инфекций в период становления менструации (во время наступления менархе) - частота ОРВИ составила 80,2% (198 пациенток), на втором месте была коревая краснуха – 38,5% (95 пациенток), ветряная оспа, эпидпаротит, корь встречались не часто: 10,9% (27 пациенток); 2,0% (5 пациенток); 12,6% (31 пациентка) соответственно. Анализ частоты экстрагенитальной патологии выявил следующую закономерность: первое место заняли заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 117 опрошенных (47,4%); на втором месте эндокринные заболевания (патология щитовидной железы, сахарный диабет I и II типа и др.) у 74 (39,0%) пациенток и на третьем месте заболевания сердечно-сосудистой системы у 27 (10,9%) опрошенных. Среди гинекологической заболеваемости после аденомиоза (100%) и бесплодия (100%) лидировали воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), которые выявлены у 108 пациенток (43,7%), затем эктопии шейки матки у 56 пациенток (22,7%) и миомы матки у 33 опрошенных (13,4%).

Нарушения менструальной функции такие как дисменорея была у 204 (82,6%), обильные менструации у 197 (79,8%), пред- и постменструальные кровомазания у 132 (53,4%). Диспареуния выявлена у 104 (42,1%) и боли не связанные с днями менструации у 67 (27,1%) опрошенных.

Контрацепцию использовали 156 пациенток (63,2%), из них комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) 98 (62,8%), презервативы 51 пациентка (32,7%) и календарный метод использовали 7 пациенток (4,5%). Из 82 пациенток со вторичным бесплодием у 36 (43,9%) в анамнезе были прерывания беременности.

Пациентки клинических групп с аденомиоз-ассоциированным бесплодием (1-я и 2-я группы) и группа контроля (3-я) имели следующие

характеристики: средний возраст в клинических группах составил $30,5 \pm 3,4$ года. Частота бесплодия по группам представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Количественные и процентные показатели бесплодия в группах

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

Таким образом, как видно из Таблицы 1, в группах выше частота первичного бесплодия среди страдающих бесплодием на фоне аденомиоза. Аналогичная ситуация в группе с мужским фактором бесплодия - частота первичного бесплодия выше. Это соответствует полученным данным исследователей, что возникновение аденомиоза не связано напрямую с проведением внутриматочных манипуляций, родами и так далее. Если ранее аденомиоз был характерен для периода поздней репродукции (старше 40 лет), повторно рожавших, то сегодня аденомиоз все чаще ставится во время диагностических выскабливаний в связи с послеродовыми кровотечениями. Это дало возможность предположить, что аденомиоз помолодел и развивается в период ранней репродукции, влияя на деторождение [100, 262, 276]. При этом необходимо отметить, что длительность бесплодия, представленная в Таблице 2, была и при первичном, и при вторичном бесплодии, согласно диаграммам размаха, статистически незначима (Рисунок 1, 2).

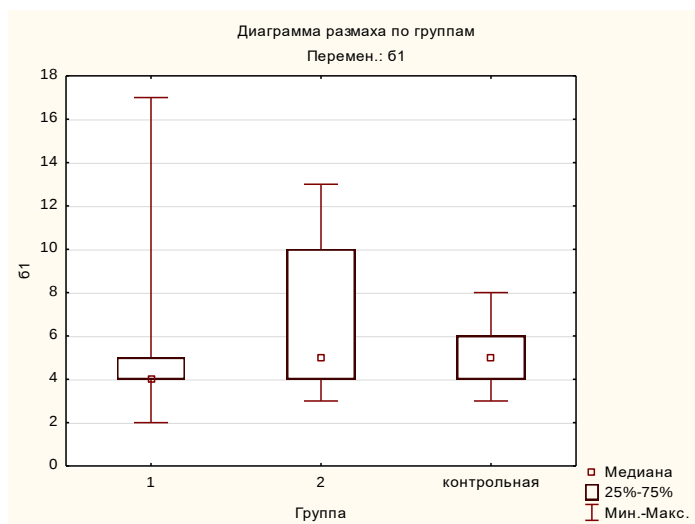


Рисунок 1 – Диаграмма размаха в клинических группах длительности первичного бесплодия



Рисунок 2 - Диаграмма размаха в клинических группах длительности вторичного бесплодия

Таблица 2 Качественные показатели длительности бесплодия в клинических группах

Длительность бесплодия (годы)	I группа n=26	II группа n=23	III группа n=25
Первичное	5,47±3,56	6,53±3,16	5,08±1,51
Вторичное	5,08±1,51	9,0±5,76	4,46±2,18

Представленные данные подчеркивают однородность клинических групп, что отображено в Таблице 2 и графически на Рисунках 1 и 2.

Частота перенесенных инфекционных заболеваний в период формирования менструальной функции и наступления менархе среди клинических групп представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Количественные и процентные показатели частоты перенесенных инфекционных заболеваний

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

Чаще всего в период менархе встречалась ветряная оспа и ОРВИ, особенно во 2-ой группе. Аналогичная тенденция была выявлена и в работах Л.Ю. Карахалис (2007). Особо хотелось бы выделить часто встречающиеся в период менархе ОРВИ: в 1-ой группе у 50,0% и во 2-ой у 73,91%. Это может быть маркером иммунологических нарушений, ведущих в дальнейшем к нарушениям репродукции.

Частота выявленной экстрагенитальной патологии в клинических группах не была высокой и представлена в Таблице 4.

Таблица 4 - Количественные и процентные показатели частоты экстрагенитальной патологии

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

Как видно из Таблицы 4, у пациенток с аденомиозом (1 и 2 группы) на первом месте заболевания ЖКТ: 42,31% в 1-ой группе и 34,78% во 2-ой. На втором месте эндокринопатии: 19,23% и 13,04% соответственно и на третьем заболевания ССС у 7,69% в 1-ой группе и у 4,35% во 2-ой. Часто пациентки с аденомиозом страдают тонзиллитом: 23,08% в 1-ой группе и 34,78% во 2-ой группе, что способствует снижению защитно-приспособительных функций организма в целом.

Возраст начала менархе и характеристика менструальной функции в группах исследования представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика менструальной функции в группах исследования

Характеристика	I группа n=26	II группа n=23	III группа n=25
Менархе (лет)	13,0±1,13 [11,0-15,0]	13,17±1,4 [11,0-18,0]	13,0±1,0 [11,0-14,0]
Длительность менструации (дни)	5,46±0,9 [4,0-7,0]	5,22±0,67 [4,0-6,0]	5,24±0,83 [3,0-6,0]

Длительность менструального цикла (дни)	$29,5 \pm 2,159$ [25,0-34,0]	$29,96 \pm 2,6$ [26,0-39,0]	$29,72 \pm 4,7$ [28-35]
---	---------------------------------	--------------------------------	----------------------------

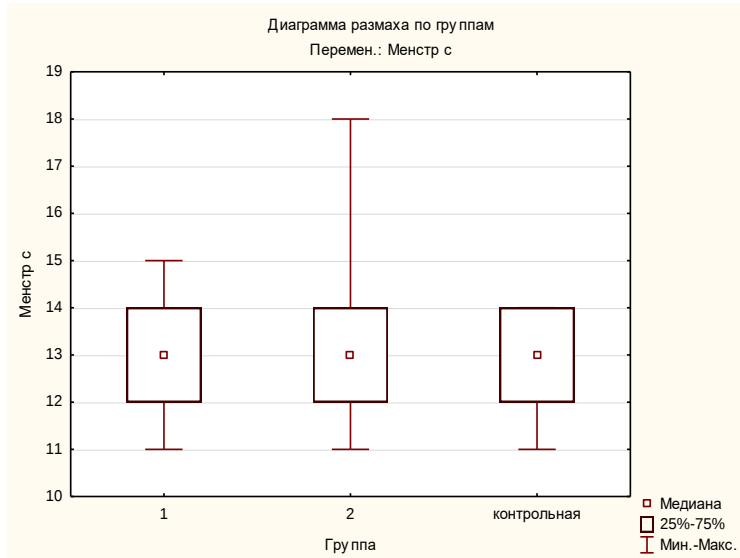


Рисунок 3 – Диаграмма размаха в группах начала менархе

Относительно возраста начала менархе уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса больше, чем 0,05, следовательно отличие показателя во всех 3 группах статистически незначимо, при этом во 2-ой группе имеются большие разбросы показателя (Рисунок 3).

Аналогичная ситуация складывается с длительностью менструации в группах (Рисунок 4) и с длительностью МЦ (Рисунок 5).

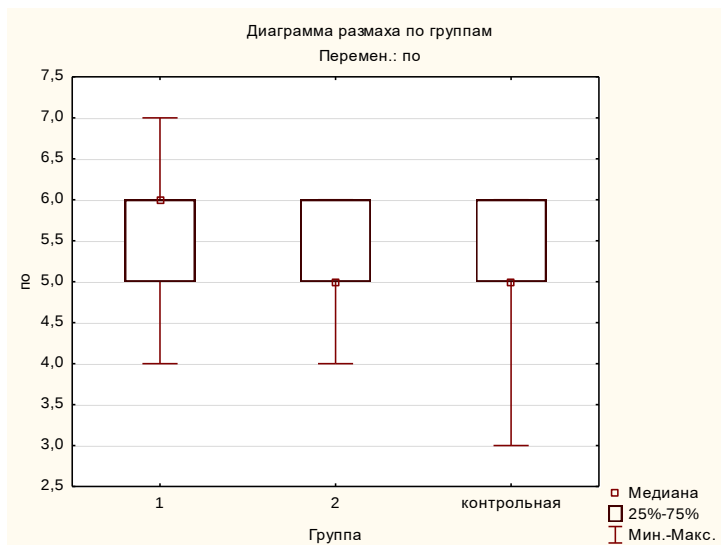


Рисунок 4 - Диаграмма размаха в группах длительности менструации

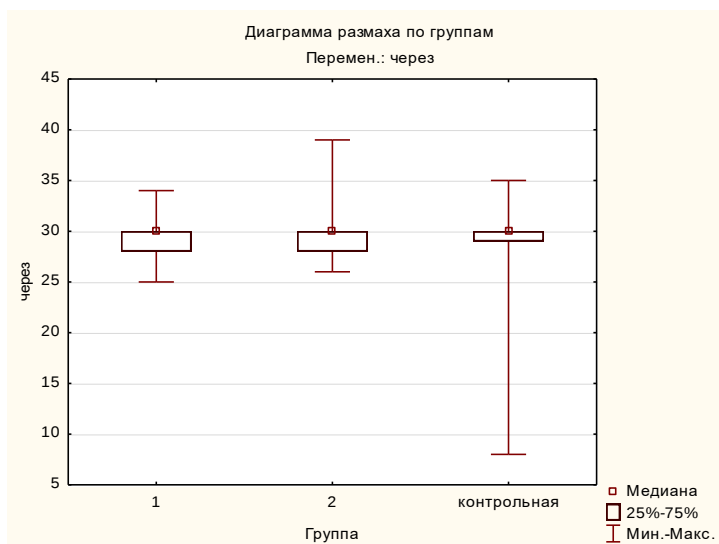


Рисунок 5 – Диаграмма размаха длительности МЦ в группах

Так как уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса во всех группах больше, чем 0,05, то отличие показателя во всех 3 группах статистически незначимо. При этом в 3 группе имеются большие разбросы показателя длительности менструального цикла.

Репродуктивный анамнез имеет огромное значение как в лечении аденомиоза, так и в лечении бесплодия. Оказалось, что беременность была у 12 пациенток 1 группы (46,15%), не было беременности у 14 пациенток (53,85%) в 1 группе. Во 2-ой группе не было беременности у 8 пациенток (34,78%), была у 15 пациенток (65,22%). В 3 группе были беременности у 17 пациенток (68,0%) и не было у 8 пациенток (32,0%). При этом в 1 групп одна беременность была у 7 пациенток (26,92%), две у одной (3,85%), три у 3-х (11,54%) и четыре беременности у одной пациентки (3,85%). Во 2-ой группе одна беременность была у 5 пациенток (21,74%) и две у трех (13,04%). В 3-ей группе одна беременность была у 10 пациенток (40,0%), две у 5 (20,0%), три у 2-х (8,0%) и не было беременностей у 8 пациенток (32,0%). Во всех 3-х группах распределение относительной частоты отличается несущественно (Рисунок 6).

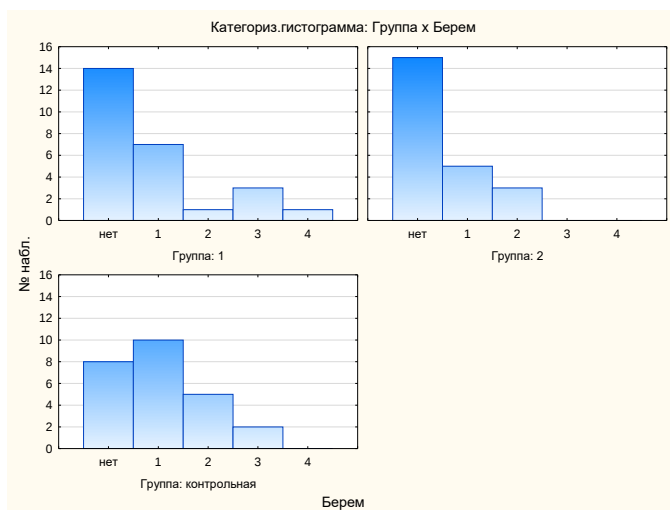


Рисунок 6 – Распределение частоты беременности в клинических группах

Роды были у 3-х пациенток 1 группы (11,54%), не было у 23 пациенток (88,46%). И во второй также у 3 пациенток (13,04%) были роды, не было родов у 20 пациенток (86,96%). В 3-ей группе не было вовсе родов (100%), что отображено на Рисунке 7.

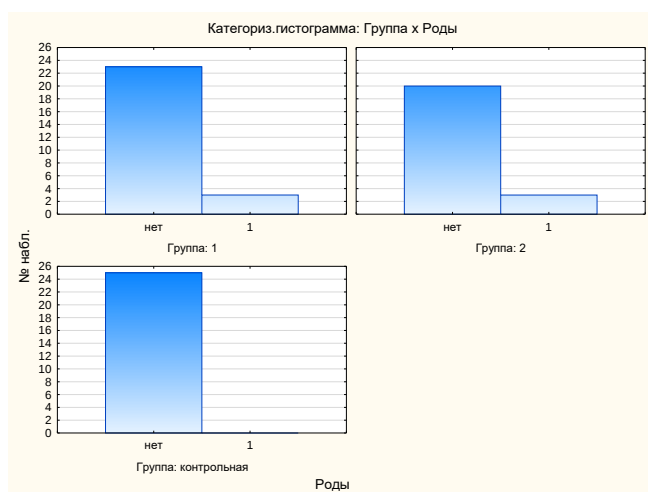


Рисунок 7 – Распределение частоты родов в клинических группах

В отношении аборт: в 1 группе один аборт был у 3-х пациенток (11,54%), два аборта у 1 пациентки (3,85%), не было абортов у 22 пациенток (84,62%). Во 2-ой группе один аборт был у 3-х (13,04%), не было абортов у 20 пациенток (86,96%). В 3-ей группе один аборт был у 3-х пациенток (12,0%), два аборта у одной (4,0%), не было вовсе абортов у 21 пациентки (84,0%), что отражено на Рисунке 8.

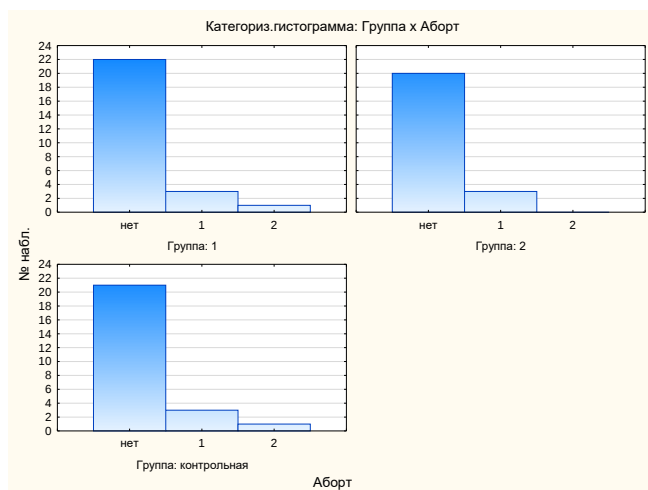


Рисунок 8 – Распределение частоты абортов в клинических группах

Частота самопроизвольных абортов по группам представлена следующим образом: в 1 группе один самопроизвольный аборт был у 1 пациентки (3,85%), два самопроизвольных аборта было у 2-х пациенток (7,69%). Во 2-ой группе самопроизвольных абортов не было. В 3-ей группе один самопроизвольный аборт был у 8 пациенток (33,33%), не было у 16 пациенток (66,67%). На Рисунке 9 изображена частота самопроизвольных абортов по группам.

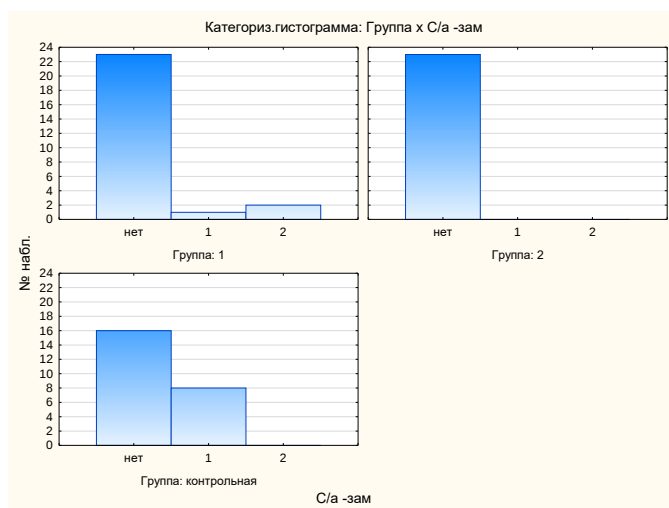


Рисунок 9 – Распределение частоты самопроизвольных абортов в клинических группах

Среди всех клинических групп именно в 3-ей частота внематочной беременности была самой высокой: у 7 (28,0%) пациенток была одна внематочная беременность у 3-х пациенток (12,0%) две. В 1-ой группе у 6 пациенток (23,08%) была одна внематочная беременность, у 2-х пациенток

(7,69%) две. Во 2-ой группе у одной пациентки (4,35%) была одна внематочная беременность и у 2-х (8,7%) две внематочные беременности (Рисунок 10).

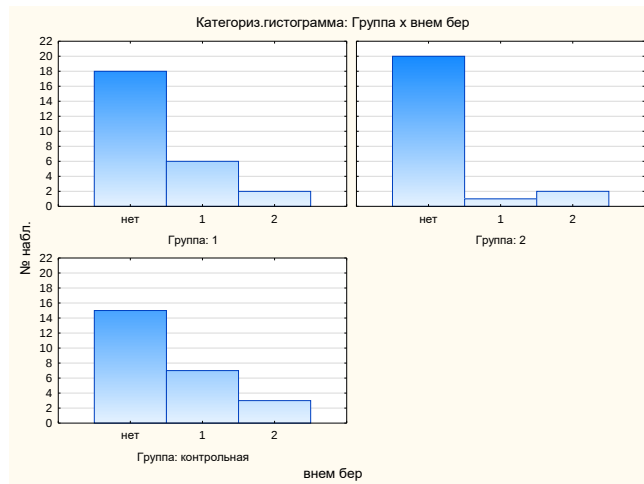


Рисунок 10 – Распределение частоты внематочной беременности в клинических группах

Все пациентки клинических групп прошли алгоритм обследования, необходимый для проведения процедуры ЭКО, а также им была сделана лапароскопия, при которой был исключен диагноз наружного генитального эндометриоза и проведена гистероскопия, на которой подтвержден диагноз аденомиоз в 1-ой и 2-ой группах обследования. Пациенткам 3-ей группы (мужской фактор бесплодия) при гистероскопии был исключен диагноз аденомиоз. Всем проведено ультразвуковое исследование, во время которого определяли структуру миометрия, проводили исследование индексов резистентности в маточных сосудах, определяли индекс Хатля.

В обеих группах пациентки с аденомиозом перед проведением протокола ЭКО в течении 6 месяцев использовали в качестве прегравидарной подготовки лечение препаратами, использующимися для терапии аденомиоза: диеногест 2 мг (Визанна®) ежедневно в течении 6 месяцев и Бусерелин 3,75 мг, в/м один раз в 28 дней, начиная с 1-4 дня МЦ, всего на цикл терапии 6 инъекций.

После проведения процедуры ЭКО пациенткам трех клинических групп, проводилось наблюдение за пациентками у которых наступила

беременность, при этом была проведена оценка течения наступившей беременности, определено состояние рожденных ими детей, а также проведены реабилитационные мероприятия у закончивших беременность пациенток для предотвращения рецидива аденомиоза.

2.3. Лабораторные методы исследования

Среди групп исследования были определены следующие показатели: общий анализ крови - количество лейкоцитов, эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита; биохимические показатели крови – глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), показатели свертывающей системы: фибриноген, АПТВ, протромбиновое время, антитромбин III, фибринолиз. Исследования проводились на анализаторе автоматическом гематологическом «МЕК» 6400К (Япония) и на анализаторе автоматическом биохимическом «VitaLit 1000» (Италия).

В группах исследования определяли показатели гормонов, отражающих яичниковый резерв: антимюллеровый гормон (АМГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), Ингибин В. Исследование проводилось на гормональном анализаторе Cobas Core II («Roche», Швейцария) и при помощи тест-систем иммунохемилюминесценции «IMMULITE».

Количественное определение цитокинов (интерлейкин-6, неоптерин и L-селектин) проводили иммуноферментным методом с помощью наборов «Вектор-Бест» (РФ, Новосибирск), «IBL International» (Германия), «eBioscience» (США). Наборы представляют собой комплекты, основными реагентами которых являются моноклональные антитела к цитокинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных антител с биотином и калибровочные образцы, содержащие цитокины в известных концентрациях. На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющиеся в образцах цитокины связывались с иммобилизованными антителами. Несвязавшийся материал

удаляли отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы цитокинов взаимодействовали с конъюгатом №1 (антитела с биотином). Несвязавшийся конъюгат №1 удаляли отмывкой. На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата №2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливали добавлением раствора стоп-реагента – 0,1 N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 492 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащихся в образце цитокинов. Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия), учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации аналитов проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Великобритания) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0.

2.4. Лучевые методы исследования

С целью определения состояния репродуктивных органов малого таза проводили трансвагинальное исследование матки и придатков при помощи аппаратов УЗИ: Pro Focus 2202 (Дания); системы ультразвуковой диагностической HD15 (США) и SonoScape SSI – 1000 (КНР). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на 5-7 дни менструального цикла (МЦ) в фолликулиновую фазу и на 22-25 дни МЦ (лютеиновая фаза). При этом оценивали:

- морфологию яичников: диаметр и количество антральных фолликулов, толщину капсулы, эхогенность стромы, объем яичников;
- размеры матки (продольный, поперечный и передне-задний), эхогенность миометрия, толщину и структуру эндометрия, наличие переходной зоны и ее размеры, а также наличие различной интенсивности включений в данной зоне;

– определяли индексы резистентности (ИР) в правой маточной артерии (ПМА), в левой маточной артерии (ЛМА), в аркуатной артерии (АА), в радиальной артерии (РА) и базальной артерии (БА). Кроме этого определяли индекс Хатля, который по исследованиям А.Н. Стрижакова и соавт. (1998) является наиболее достоверным доплерометрическим критерием диагностики аденомиоза. В работе использовали параметры, предложенные Л.В. Адамян и соавт (2006) [1]. 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 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, лапароскопия, кольпоскопия

Лапароскопия проводилась по стандартной методике аппаратами фирмы HOPKINS (Karl Storz). Кольпоскопию и гистероскопию проводили при помощи диагностического видеогистерокольпоскопического комплекса Olympus (Япония).

2.6. Пайпель-биопсия эндометрия, иммуногистохимическое исследование

Пайпель-биопсия проводилась на 19-23 дни МЦ при помощи аспирационного зонда. Аспирационный зонд в полость матки вводится в собранном виде до области дна и производят аспирацию содержимого путем

потягивания за поршень. В результате создается эффект «присасывания» к стенкам полости матки и через имеющееся перфорационное отверстие материал попадает в зонд. Путем выполнения 2-3 потягивающих движений, не извлекая проводник, зонд удаляется из полости матки. Полученный материал помещают во флакон с 10% раствором нейтрального формалина.

Перед проведением процедуры исключался прием гормональных препаратов.

Полученный материал подвергали стандартной проводке на гистопроцессоре и заливке в парафиновые блоки (Leica Microsystem, Германия). Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Для проведения иммуногистохимических (ИГХ) реакций парафиновые срезы обрабатывали по стандартной методике, используя мышинные моноклональные антитела к эстрогеновым рецепторам (ЭР) α (клон 1D5 «DASO», США) и прогестероновые рецепторы (ПР) (клон 1A6 «DASO», США). Для визуализации реакции был использован пероксидазный универсальный набор LSAB+kit («Dасо», США). Для изучения интенсивности рецепции к прогестерону и эстрогенам в ядрах клеток желез эпителия и стромы использовали метод гистологического счета H-score по формуле:

$$HS=1a + 2b + 3c, \text{ где}$$

a - процент слабо окрашенных клеток;

b - процент умеренно окрашенных клеток;

c – процент сильно окрашенных клеток;

1, 2, 3 – интенсивность окрашивания, выраженная в баллах.

Степень выраженности экспрессии ЭР и ПР расценивали:

0-10 баллов – отсутствие экспрессии;

11-100 баллов – слабая экспрессия;

101-200 баллов – умеренная экспрессия;

201-300 баллов – выраженная экспрессия.

Методика H-score была описана в работе McClelland R.A. et al. (1991). [217].

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» и «сильнейшая боль, которую можно только представить». Пациент определяет ту точку, которая наиболее соответствует интенсивности испытываемой им боли. При этом 1 см=1 баллу.

2.8. Статистический анализ

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].

2.9. Объем проведенных исследований

Проведенные исследования состоят из непосредственно лабораторного обследования, визуализационных методов (УЗИ, МРТ, лапароскопия, гистероскопия), иммунологических и иммуногистохимических методов. Последние сопровождалось взятием биопсии из полости матки. Все проведенные обследования представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Объем исследования

№№	Вид исследования	I группа		II группа		III группа		Всего
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
1.	УЗИ органов малого таза, ИР.	26	26	23	23	25	-	123
2.	Определение ИР, индекса Хатля	26	26	23	23	25	-	123
3.	Кольпоскопия	26	-	23	-	25	-	74
4.	МРТ	26	26	23	23	25	-	123
5.	Определение концентрации гормонов	26	-	23	-	25	-	74
7.	Биохимическая коагулограмма	26	26	23	23	25	-	123
8.	Печеночные пробы, глюкоза	26	26	23	23	25	-	123
9.	Гомоцистеин	26	-	23	-	25	-	74
10.	Иммунологические показатели	26	26	23	23	25	-	123
11.	Пайпель биопсия	26	-	23	-	25	-	74
12.	Лапароскопия	26	-	23	-	25	-	74
13.	Гистероскопия	26	-	23	-	25	-	74
14.	Иммуногистохимический анализ	26	-	23	-	25	-	74
15.	ОАМ	26	26	23	23	25	-	123
16.	ОАК	26	26	23	23	25	-	123
17.	ИППП	26	-	23	-	25	-	74
18.	Мазок на флору	26	-	23	-	25	-	74
19.	ВИЧ, гепатиты, RW	26	-	23	-	25	-	74
20.	Мазки на онкоцитологию	26	-	23	-	25	-	74
21.	Всего	494	208	437	184	475	-	1798

ГЛАВА III. АДЕНОМИОЗ КАК ПРИЧИНА БЕСПЛОДИЯ

3.1. Клинические проявления аденомиоза

Аденомиоз зачастую характеризуется выраженным болевым синдромом, совпадающим с днями менструального цикла или возникающим в межменструальный период и продолжающиеся в дни менструации. Кроме этого для аденомиоза, как и для других форм генитального эндометриоза, характерным является наличие диспареунии, что влечет за собой усугубление клинической ситуации и неудовлетворенность в сексуальных взаимоотношениях. Мы изучили во всех трех группах жалобы пациенток на наличие дисменореи, диспареунии, а также жалобы на боли, несвязанные с днями самой менструации. Оказалось, что в контрольной группе ни дисменорея, ни диспареуния не беспокоили никого вообще, а вот наличие тазовой боли, которая не связана с менструацией была, правда всего у двух пациенток, что составило 8%. А в 1-ой и во 2-ой группах дисменорея и диспареуния были у 100% пациенток, причем оцениваемая тяжесть симптоматики по Визуально Аналоговой Шкале (ВАШ) имела в группах, как указано во 2 главе, свои особенности (Таблица 7).

Таблица 7 – Количественные показатели частоты клинической симптоматики в исследуемых группах

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

Для выяснения количества теряемой крови применялся метод опроса, который заключался в следующем: спрашивали пациенток, как часто она меняет прокладки, каков диаметр сгустков, при их наличии. Если пациентка рассказывала, что меняет прокладки чаще, чем один раз за 3 часа, меняет в ночные часы, а диаметр сгустков от 2,5 см и более - считали менструации

обильными. В 3 группе распределение относительно частоты обильных менструаций существенно отличалось от 1 и 2 групп. При этом и между 1-2 группами распределение относительно частоты отличается также существенно (Рисунок 11).

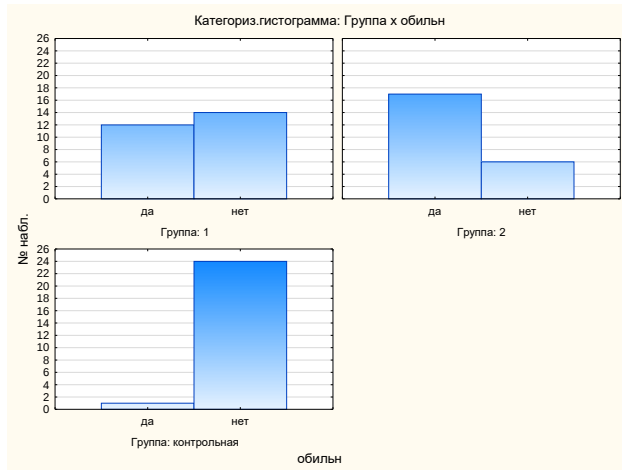


Рисунок 11 – Гистограмма, характеризующая частоту обильных менструаций в группах

Таким образом, обильные менструации беспокоили пациенток 1 и 2 групп в 46,15% и 73,91% соответственно. В 3 группе пациенток с обильными менструациями было 4% (Рисунок 11). Выраженность симптоматики согласно ВАШ представлена на Рисунках 12 и 13. Анализ показал, что между 1-ой и 2-ой группами не выявлено достоверных различий в проявлении интенсивности дисменореи согласно ВАШ (Рисунок 11), а вот относительно диспареунии выявлена статистически достоверная разница (Рисунок 12). Согласно ВАШ показатель выраженности дисменореи в баллах в 1-ой группе был $5,65 \pm 0,85$ [4,0-7,0] и во 2-ой группе $5,13 \pm 1,42$ [3,0-8,0] ($p > 0,05$), что отображено на Рисунке 12.

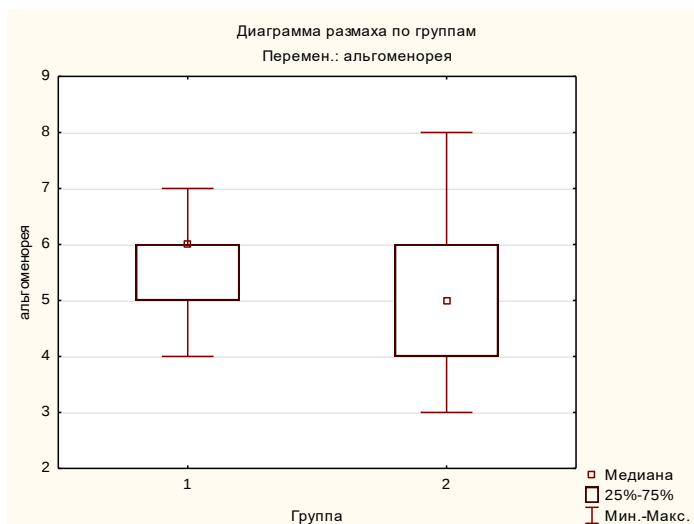


Рисунок 12 – Диаграмма размаха проявлений дисменореи в клинических группах

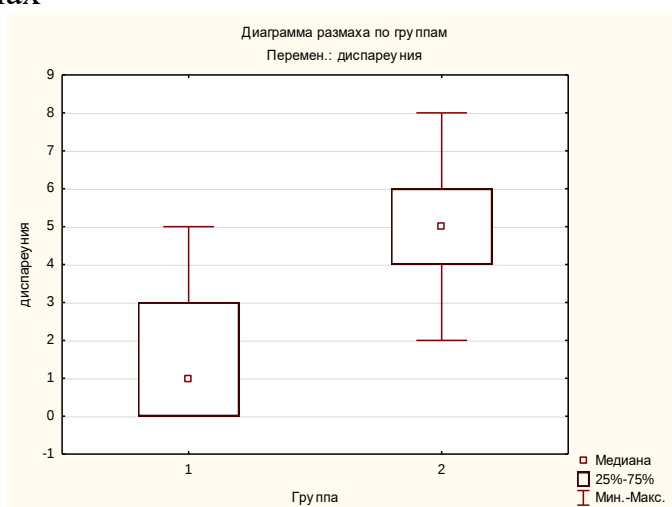


Рисунок 13 - Диаграмма размаха диспареунии в клинических группах

Показатель интенсивности диспареунии по ВАШ между 1-ой и 2-ой группами имел достоверные статистические отличия: $1,77 \pm 1,8$ [0-5,0] и $4,78 \pm 1,44$ [5,0-8,0] при $p < 0,05$ - что статистически значимо (Рисунок 13).

Интенсивность тазовой боли не связанной с менструацией имеет статистически значимые достоверные различия в группах 1 и 2, так как соответствующий уровень значимости p меньше, чем 0,05. Можно считать статистически значимым отличие показателя также и в группах 2 и 3 (контрольная), уровень значимости p принял значение, равное 0,088 близкое к 0,05, к тому же имеется очень большой разброс показателя во 2-ой группе, что может объяснить значение уровня значимости p большее, чем 0,05 (Рисунок 14).

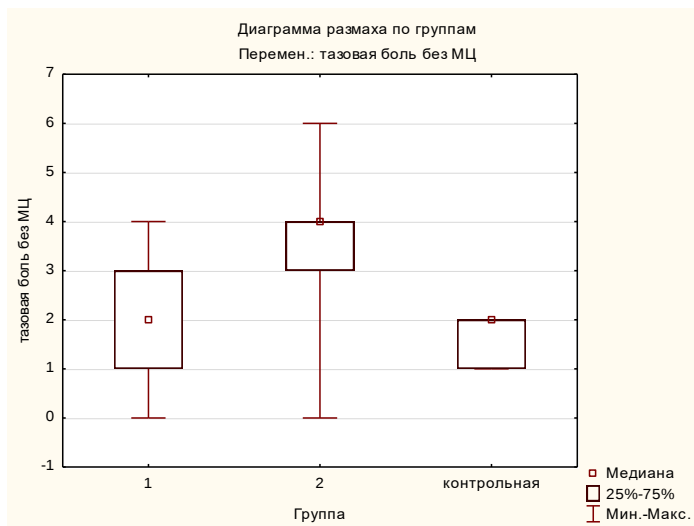


Рисунок 14 – Диаграмма размаха по группам интенсивности тазовой боли вне менструального цикла

Интенсивность тазовой боли вне менструации составила в 1-ой группе $2,27 \pm 1,31$ [0-4,0] балла и во 2-й группе $3,61 \pm 1,47$ [0-6,0] балла, а в контрольной (3-ей) группе $1,67 \pm 0,58$ [1,0-2,0], что отображено на Рисунке 14. Таким образом, анализ жалоб показывает, что если дисменорея практически проявляется одинаково у пациенток с аденомиозом, то диспареуния различается, как и тазовая боль не связанная с менструацией, между клиническими группами, что и послужило отправной точкой для выявления особенностей патогенеза аденомиоза в зависимости от выраженности болевого синдрома, несвязанного с менструацией, и изучения интенсивности болей при половом акте.

3.2. Визуализационные методы диагностики и их роль при аденомиоз-ассоциированном бесплодии

Одним из важных и часто используемых методов визуализации при постановке диагноза аденомиоз является ультразвуковое исследование. Ультразвуковое исследование для выявления маркеров аденомиоза проводится или накануне менструации или сразу после нее. В нашем исследовании УЗИ проводилось или на 5-7 дни МЦ, или на 25-27 дни МЦ. Оценивали продольный размер матки по группам. Оказалось, что между группами не выявлено статистически достоверной разницы в величине

данного показателя: уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса во всех группах больше, чем 0,05 (Рисунок 15).

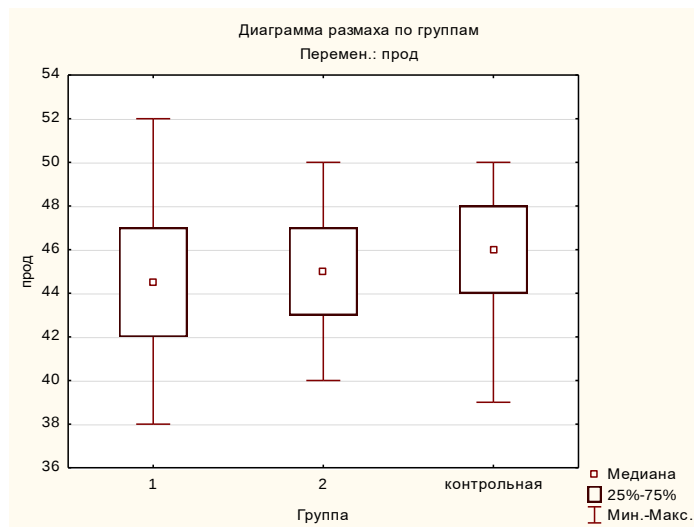


Рисунок 15 – Диаграмма размаха продольного размера матки по группам

Также не выявлено достоверной разницы в величине поперечного и передне-заднего размеров матки в группах исследования (Рисунок 16, 17).

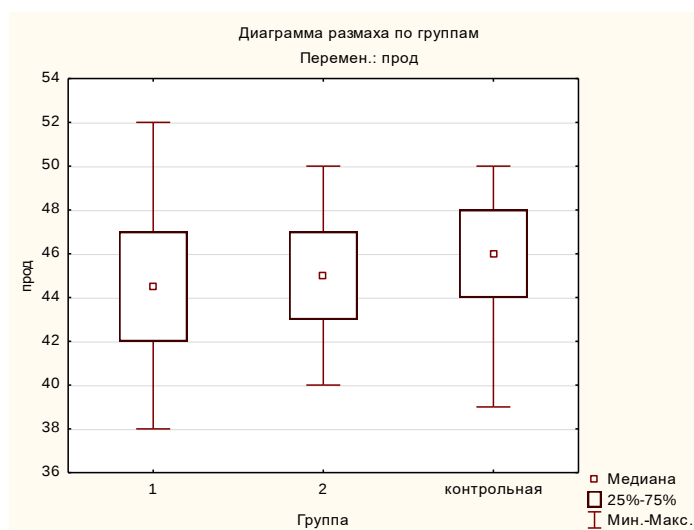


Рисунок 16 - Диаграмма размаха поперечного размера матки по группам

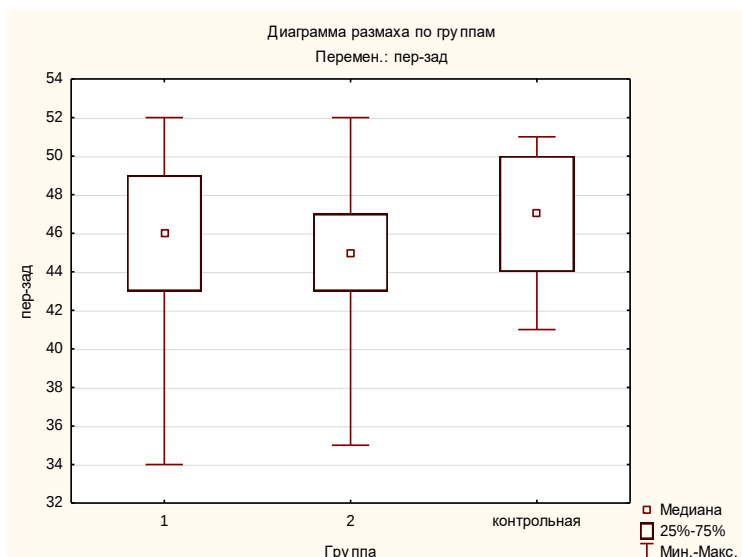


Рисунок 17 - Диаграмма размаха передне-заднего размера матки по группам

Не выявлено также статистически значимых отклонений в группах исследования в объеме яичников, количестве и диаметре фолликулов, толщине эндометрия (Рисунок 18).

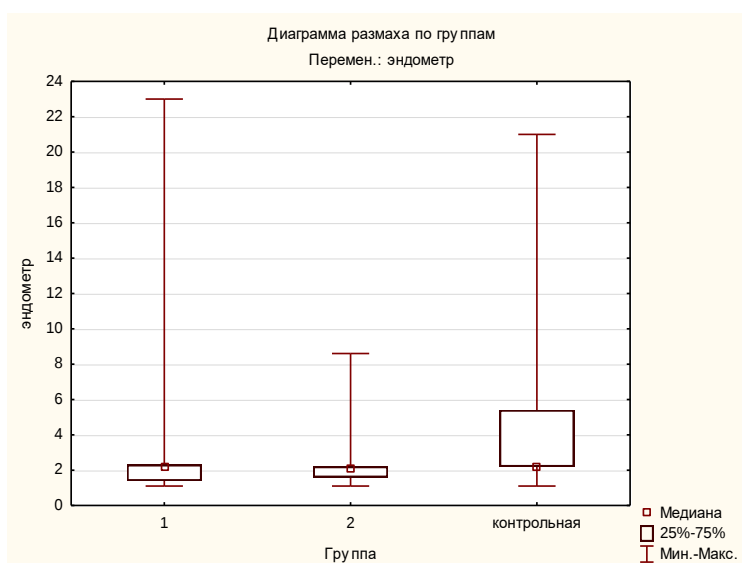


Рисунок 18 – Диаграмма размаха толщины эндометрия в группах исследования

Показатели размеров матки, яичников представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Качественные показатели размеров матки и яичников по данным УЗИ

Показатели по УЗИ	1 группа N=26	2 группа N=23	3 группа N=25
Длина тела матки (мм)	44,73±3,48 [38,0-52,0]	45,26±2,6 [40,0-50,0]	45,36±2,86 [39,0-50,0]
Поперечный размер тела	38,15±4,92 [28,0-46,0]	36,0±3,62 [31,0-46,0]	37,28±5,34 [31,0-47,0]

матки (мм)			
Передне-задний размер тела матки (мм)	45,38±4,64 [34,0-52,0]	45,0±3,74 [35,0-52,0]	46,44±3,37 [41,0-51,0]
Объем правого яичника (см ³)	7,45±4,55 [1,6-24,7]	6,58±2,48 [3,1-12,0]	7,88±3,05 [2,7-16,0]
Объем левого яичника (см ³)	8,3±6,95 [2,6-36,2]	6,7±3,58 [0,9-13,1]	7,41±3,7 [0,45-16,5]
Толщина эндометрия (мм)	3,51±4,67 [1,1-23,0]	2,38±1,82 [1,1-8,6]	4,16±4,46 [1,1-21,0]

При проведении УЗИ отмечено, что у пациенток 1-ой и 2-ой групп имеется диффузная неоднородность миометрия, которая отсутствовала в третьей группе. Кроме того, у пациенток первой и второй групп имели место эхопозитивные включения в миометрии, обращало на себя внимание их округлая или овоидная, без четких контуров, «размытая», форма. Они не имели акустическую тень, а вот плотность их была повышенной. Наличие гетерогенных структур смотрится как «ячеистость» миометрия, которые определялись практически у всех пациенток 1-ой и 2-ой групп на 25-27 дни менструального цикла. Однако надо помнить, что аденомиоз у 12-25% может быть УЗИ-негативным [16, 30].

Проведено определение доплерометрическим способом при помощи УЗИ индексов резистентности (ИР) правой и левой маточных артерий (ПМА и ЛМА), аркуатной артерии (АА), радиальной (РА) и базальной (БА) артерий, данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Качественные показатели индексов резистентности в сосудах матки

Показатели ИР	1 группа N=26	2 группа N=23	3 группа N=25
ПМА	1,02±0,107 [0,79-1,21]	1,02±0,107 [0,6-1,23]	0,51±0,03 [0,47-0,55]
ЛМА	0,92±0,091 [0,78-1,1]	0,92±0,091 [0,88-1,97]	0,57±0,02 [0,53-0,6]

АА	0,99±0,116 [0,79-1,23]	1,01±0,07 [0,89-1,21]	0,65±0,02 [0,62-0,68]
РА	0,79±0,094 [0,65-0,98]	1,12±1,89 [0,58-0,94]	0,67±0,03 [0,62-0,72]
БА	1,06±0,056 [0,55-0,87]	0,76±0,12 [0,58-1,02]	0,55±0,02 [0,51-0,59]

Анализ показал статистически значимые отличия между 1 и 3 группами; 2 и 3-ей в показателях ИР ПМА (Рисунок 19), при $p < 0,001$.

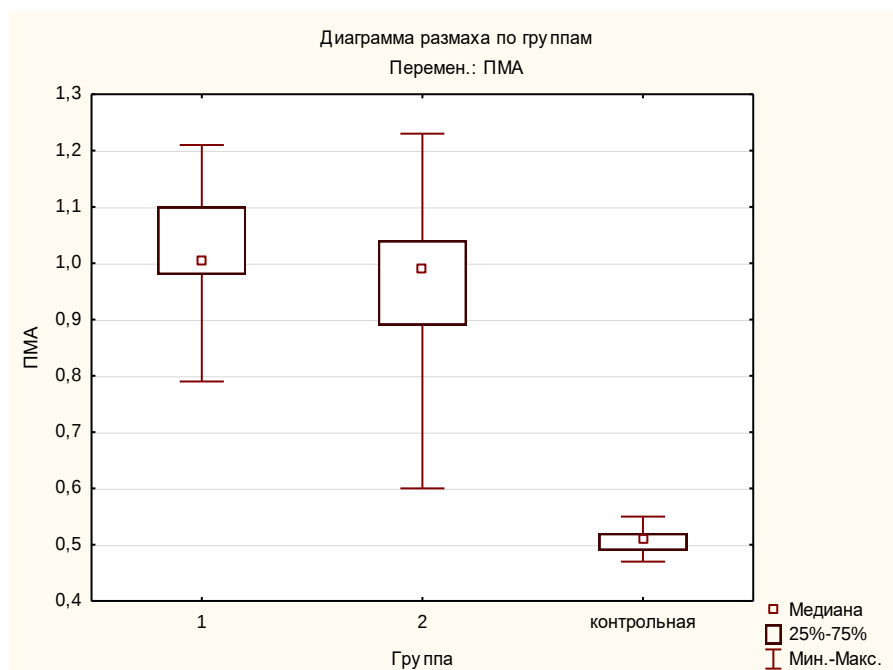


Рисунок 19 – Диаграмма размаха ИР ПМА по группам

Аналогично статистически достоверная разница выявлена в показателях ИР ЛМА (Рисунок 20), при $p < 0,0001$.

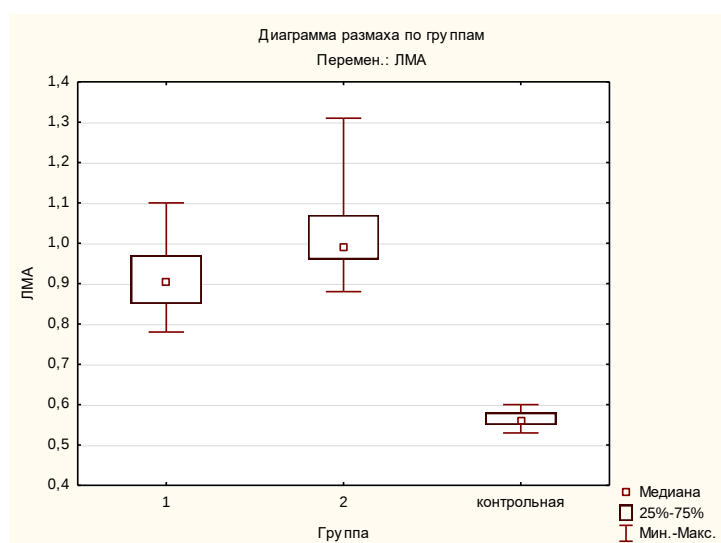


Рисунок 20 - Диаграмма размаха ИР ЛМА по группам

При анализе величин ИР в аркуатных и радиальных артериях, выявлены достоверные статистические отличия между 1-3-ей и 2-3-ей группами (Рисунок 21, 22), при $p < 0,0001$.

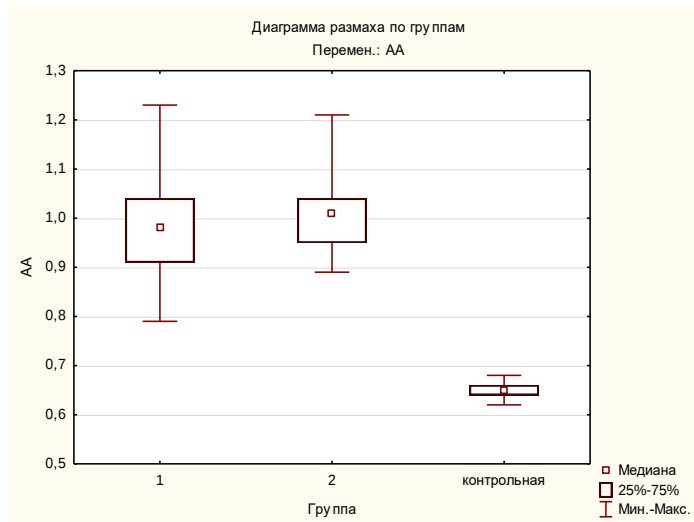


Рисунок 21 – Диаграмма размаха ИР в аркуатной артерии

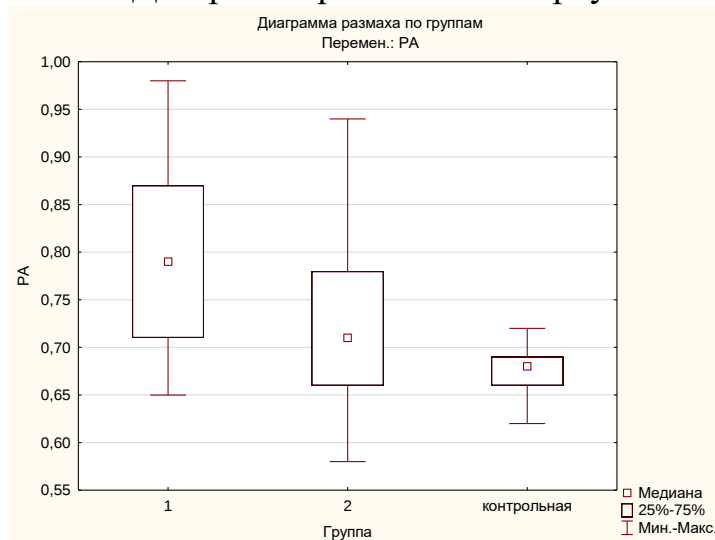


Рисунок 22 – Диаграмма размаха ИР в радиальной артерии

Анализ показателей ИР базальной артерии выявил статистически достоверную разницу между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,0001$), что отображено на Рисунке 23.

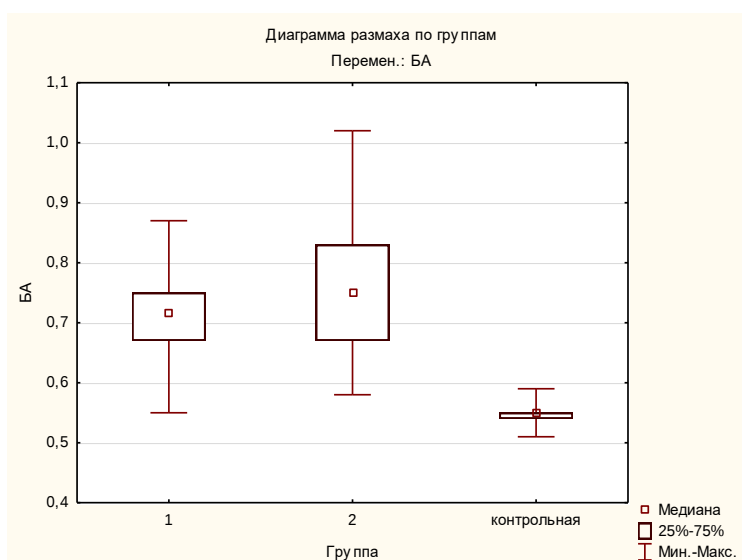


Рисунок 23 – Диаграмма размаха ИР базальной артерии

Интересные данные получены нами при определении индекса Хатля (Рисунок 24).

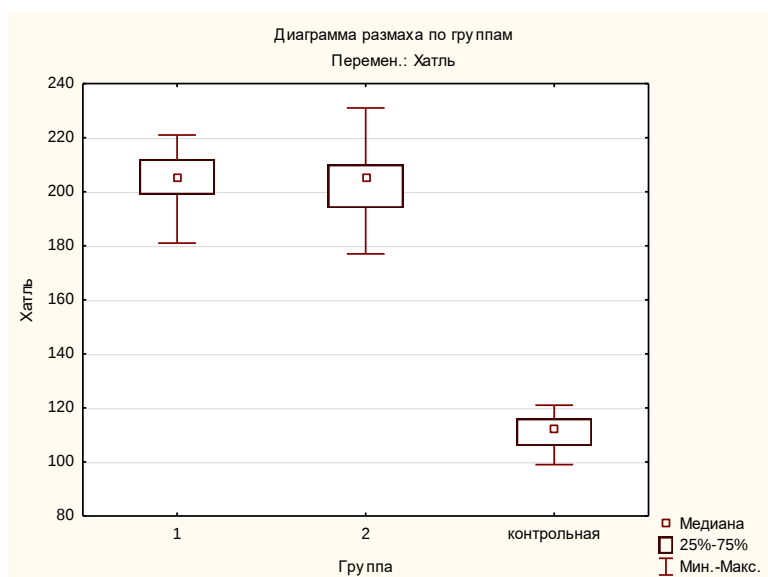


Рисунок 24 – Диаграмма размаха индекса Хатля

Количественные характеристики индекса Хатля представлены в Таблице 10, где показаны существенные отличия между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,0001$), при этом отличий между 1-ой и 2-ой группами не выявлено.

Таблица 10 – Показатели индекса Хатля в группах исследования

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

Таким образом, анализ ультразвуковых критериев показал, что если в размерах матки достоверных отличий не выявлено, то индексы резистентности правой и левой маточных артерий, аркуатной и радиальной артерий существенно отличаются у пациенток с аденомиозом от контрольной группы, что представлено в таблицах (Таблица 8, 9) и на рисунках (Рисунки 15-23). Так ИР ПМА и ЛМА в 1-ой группе и во 2-ой группе достоверно выше, чем в 3-ей ($p < 0,0001$). Такая же статистически достоверная разница выявлена между показателями ИР АА и РА, БА (при $p < 0,0001$) между 1-3 и 2-3 группами. Что касается индекса Хатля (Таблица 10, Рисунок 24), то выявленные статистические различия в его показателях между больными, страдающими бесплодием на фоне аденомиоза, и здоровыми (мужской фактор бесплодия), доказывают необходимость определения его и ИР сосудов матки при проведении УЗИ. Еще один нерешенный вопрос: мы считаем, что необходимо включение определения индекса Хатля в протокол УЗИ.

Проведенное в группах МРТ-исследование выявило следующую толщину переходной зоны (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели толщины переходной зоны

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

Выявлена достоверная разница в показателях толщины переходной зоны между 1-3-ей и 2-3-ей группами ($p < 0,001$). Причем во 2-ой группе (с более выраженной диспареунией и тазовой болью в баллах по ВАШ) толщина переходной зоны была выше на 5,3%, хотя статистически достоверной разницы между 1 и 2 группами выявлено не было (Рисунок 25).

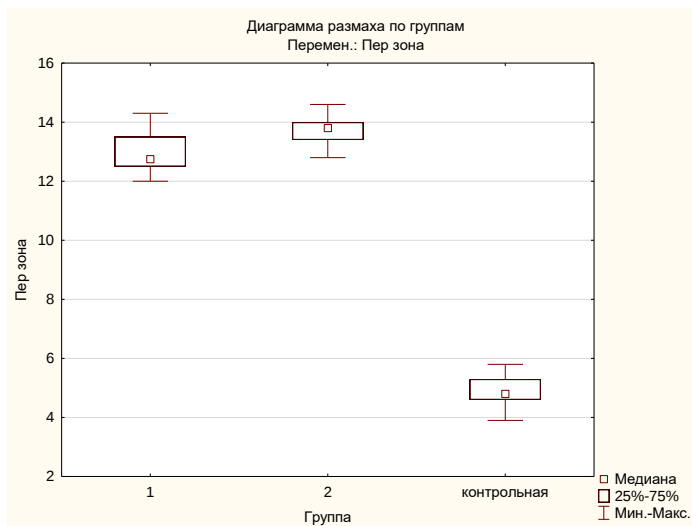


Рисунок 25 – Диаграмма размаха показателей толщины переходной зоны

Таким образом, у пациенток с аденомиозом в сравнении со здоровыми, имеется увеличенная толщина переходной зоны, повышенный индекс Хатля и повышенные индексы резистентности в сосудах матки, что позволяет нам ориентироваться на эти показатели при постановке диагноза аденомиоз и для контроля терапии при проведении прегравидарного лечения перед ЭКО.

Всем пациенткам 1-ой и 2-ой групп в плане подготовки к ЭКО и в соответствии с протоколом обследования при бесплодии проведена лапароскопия. У всех исключен наружный генитальный эндометриоз, синдром поликистозных яичников, миома матки, воспаление органов малого таза. Во время лапароскопии у пациенток 1-ой и 2-ой групп не было выявлено распространения аденомиоза на серозную оболочку матки.

Для подтверждения/исключения диагноза аденомиоз и определения состояния эндометрия проведена гистероскопия у всех пациенток трех групп обследования. При проведении гистероскопии выявлены признаки аденомиоза среди пациенток 1-ой и 2-ой групп, что нашло свое отражение в Таблице 12. За основу взята гистероскопическая классификация степени распространенности аденомиоза по В.Г. Бреусенко и соавт. (1997). Нами, как часто встречающиеся при гистероскопии в нашем исследовании у пациенток с аденомиозом, добавлены следующие показатели: темно-красные участки эндометрия, дефекты эндометрия, гиперваскуляризация и расширенные сосуды.

Таблица 12 - Признаки аденомиоза при проведении гистероскопии

Признаки аденомиоза	1 группа N=26		2 группа N=23		3 группа N=25	
	абс	%	абс	%	абс	%
Эндометриоидные «глазки» не кровоточащие	11	42,3	9	39,1	0	0
Эндометриоидные «глазки» кровоточащие	15	57,7	7	30,4	0	0
Неровный рельеф стенок	6	23,1	6	26,1	0	0
Поперечные, продольные хребты	4	15,4	11	47,8	0	0
Разволокненная мышечная ткань	0	0	2	8,7	0	0
Выбухания ткани различной величины	1	3,8	1	4,3	0	0
Выбухания ткани различной величины с открытыми или закрытыми эндометриоидными ходами	0	0	2	8,7	0	0
Темно-красные участки эндометрия	14	53,8	13	56,5	0	0
Дефекты эндометрия	0	0	3	13,0	0	0
Гиперваскуляризация	17	65,4	21	91,3	0	0
Расширенные сосуды	5	19,2	18	78,3	1	4,0

Анализ представленных в Таблице 12 данных показал, что в 1-ой группе, согласно классификации В.Г. Бреусенко и соавт. (1997), у 1 пациентки (3,8%) имеется гистероскопическая картина 3 стадии аденомиоза;

у 6 (23,1%) - 2 стадии и у 19 пациенток (73,1%) 1 стадии аденомиоза. Среди пациенток 2-ой группы гистероскопическая картина аденомиоза 3 стадии была у 3 пациенток (13,0%), у 11 пациенток 2 стадии (47,8%) и у 9 (39,1%) 1 стадии.

Кроме предложенных авторами классификации гистероскопических критериев стадий аденомиоза в виде эндометриоидных «глазков» кровоточащих и не кровоточащих; неровного рельефа и поперечных или продольных хребтов; разволокненной мышечной ткани и вздутий различной величины с кровоточащими и некровоточащими эндометриоидными ходами, имеются и другие маркеры. Это дефекты эндометрия, темно-красные его участки, гиперваскуляризация, расширенные сосуды. С нашей точки зрения, необходимо эти дополнительные критерии включить в классификацию. В главе 5 при анализе собственных данных мы рассматриваем эти критерии в разрезе их значимости.

3.3. Биохимические и гемостазиологические показатели пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием

В соответствии с приказом министерства здравоохранения РФ №107н все пациентки обследованы на предмет выяснения их биохимических показателей, свертывающей системы, показателей красной крови. Выбор данных лабораторных показателей определен повышенной кровопотерей во время менструации и выяснением состояния печени. В Таблице 13 представлены лабораторные показатели.

Выявлены статистически достоверные различия во всех трех группах в показателях лейкоцитов, так как уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса меньше, чем 0,05 (Рисунок 26), чего не скажешь об эритроцитах: уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса больше, чем 0,05 (Рисунок 27), не выявлено отличий и в уровне гемоглобина и гематокрита.

Учитывая, что лейкоциты периферической крови рассматриваются как первичный источник цитокинов [265], отличие их уровня по группам будет сопоставлено с уровнем цитокинов. Важным является и тот факт, что

большинство стромальных bcl-2 позитивных клеток идентифицированы как лейкоциты [186, 293].

Таблица 13 – Биохимические и гемостазиологические показатели в группах исследования

Показатель	1 группа N=26	2 группа N=23	3 группа N=25
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	5,32 $\pm$ 0,747 [3,8-7,1]	4,92 $\pm$ 0,49 [3,9-6,1]	4,39 $\pm$ 0,45 [3,7-5,1]
Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,08 $\pm$ 0,436 [3,5-5,1]	3,79 $\pm$ 0,57 [2,8-5,1]	3,79 $\pm$ 0,52 [2,8-5,0]
Гематокрит (%)	0,36 $\pm$ 0,043 [0,25-0,45]	0,37 $\pm$ 0,04 [0,32-0,44]	0,38 $\pm$ 0,04 [0,32-0,45]
Гемоглобин (г/л)	121,15 $\pm$ 6,857 [108,0-135,0]	125,0 $\pm$ 9,26 [109,0-142,0]	123,0 $\pm$ 9,18 [110,0-145,0]
АЛТ (Ед/л)	12,5 $\pm$ 2,214 [9,0-19,0]	10,26 $\pm$ 2,65 [6,0-16,0]	10,04 $\pm$ 2,88 [4,0-15,0]
АСТ (Ед/л)	11,42 $\pm$ 2,043 [8,0-16,0]	9,83 $\pm$ 2,52 [6,0-14,0]	10,64 $\pm$ 2,78 [6,0-17,0]
Глюкоза (ммоль/л)	4,34 $\pm$ 0,289 [3,8-4,8]	4,75 $\pm$ 0,28 [4,3-5,2]	4,45 $\pm$ 0,37 [3,9-5,1]
Гомоцистеин (мкмоль/л)	12,25 $\pm$ 6,811 [3,7-35,0]	8,53 $\pm$ 3,71 [3,9-16,3]	9,47 $\pm$ 3,42 [4,0-17,6]

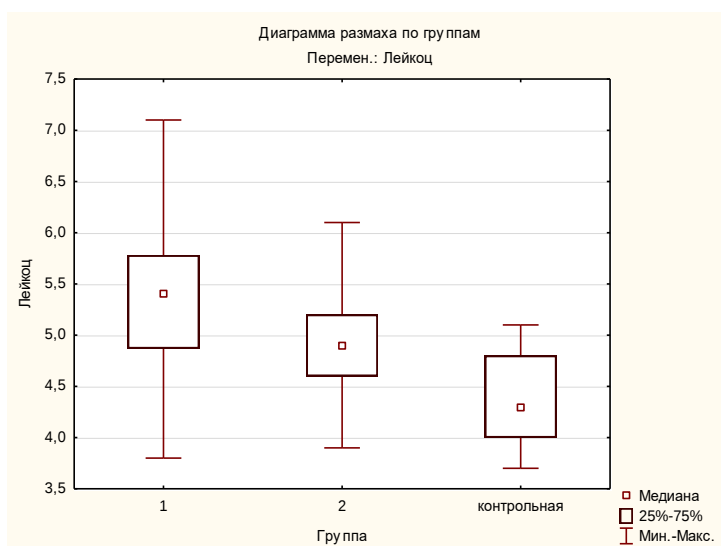


Рисунок 26 – Диаграмма размаха уровня лейкоцитов в группах исследования

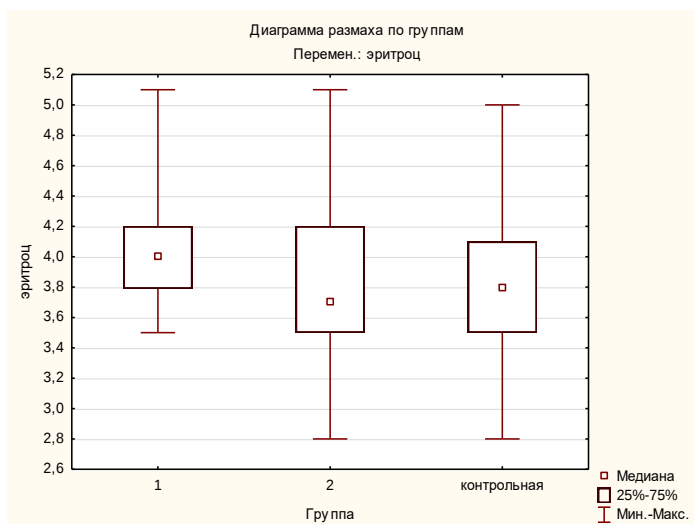


Рисунок 27 – Диаграмма размаха уровня эритроцитов в группах исследования

Имеющиеся различия в уровне лейкоцитов подчеркивают, что аденомиоз является в том числе и хроническим воспалительным процессом, ведущим к изменению иммунологического статуса. Следовательно, назначение противовоспалительной, иммунокорректирующей терапии в комплексном лечении аденомиоза весьма актуально.

Анализ уровня печеночных проб показал, что уровень АЛТ статистически достоверно значимо различался между 1-2-ой и 1-3-ой группами (Рисунок 28), а уровень АСТ статистически не отличался между группами (Рисунок 29). При этом необходимо отметить, что показатели и АЛТ, и АСТ были в пределах нормы. Аланинаминотрансфераза синтезируется внутриклеточно, органной специфичностью АЛТ не обладает. Однако, основная ее функция это обмен аминокислот. АЛТ выступает как катализатор для обратимых переносов аланина, который в тканях быстро превращается в глюкозу. Одной из важных функций аланина является укрепление иммунной системы, выработка лимфоцитов и др. Полученные данные статистически достоверной разницы в показателях АЛТ между группами исследования позволяют нам после проведения исследований иммунного статуса сравнить показатели друг с другом. Ученые уделяют трансферазам большое значение [22], но анализа изменений уровней АЛТ и АСТ при аденомиозе ранее не проводилось. Таким образом, можно

предположить, что повышение АЛТ, хоть и в пределах нормальных значений, ведет к нарушениям иммунной системы и способствует активации аденомиоза.

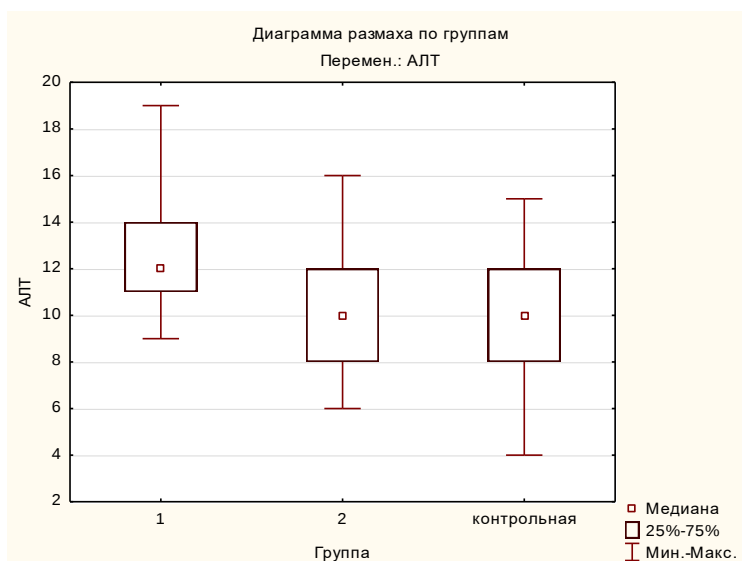


Рисунок 28 – Диаграмма размаха уровня АЛТ в группах исследования

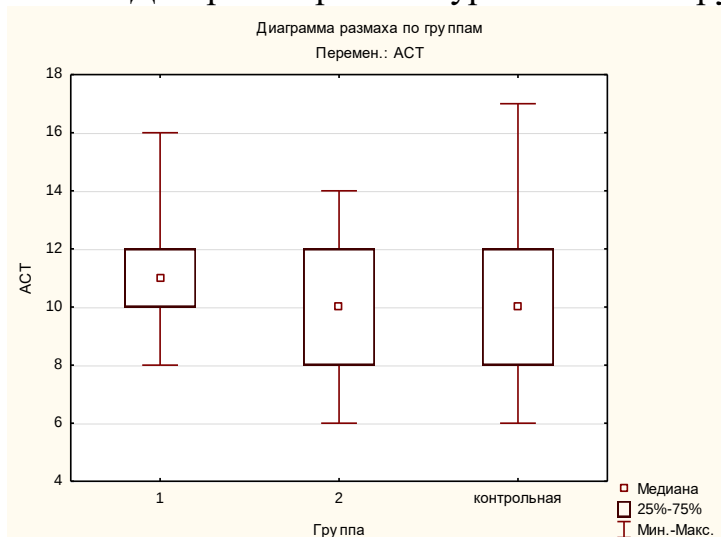


Рисунок 29 – Диаграмма размаха уровня АСТ в группах исследования

Уровень глюкозы оказался достоверно статистически различимым между 1-2 и 2-3 группами (Таблица 13). Уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса меньше, чем 0,05 (Рисунок 30).

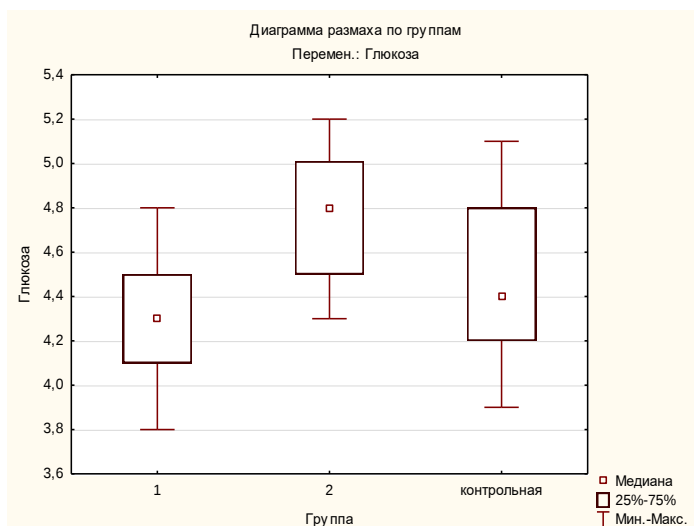


Рисунок 30 – Диаграмма размаха показателей глюкозы крови в группах исследования

Выявление влияния патологического процесса на гемостаз является весьма актуальным. Необходимость проведения гормональной терапии с целью лечения аденомиоза перед проведением ЭКО ставит перед нами задачу выяснения возможного изменения маркеров гемостаза (Таблица 13).

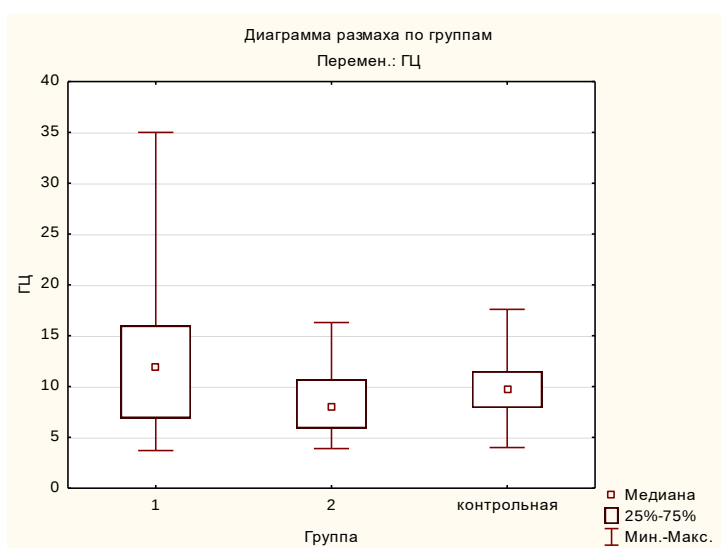


Рисунок 31 – Диаграмма размаха уровня гомоцистеина в группах исследования

Показатели гомоцистеина не имели достоверной разницы у пациенток с аденомиозом и без него, так как показатель p критерия Краскела-Уоллиса больше 0,05 (Рисунок 31). У женщин репродуктивного возраста норма гомоцистеина составляет 5-12 мкмоль/л. Анализ показал, что в 1 группе средние показатели гомоцистеина выше нормы и разброс его уровня

составил от 3,7 до 35,0 мкмоль/л. При норме средних показателей во 2 и 3 группах, разброс у пациенток с аденомиозом из 2-ой группы был от 3,9 до 16,3 мкмоль/л. Также во 2 группе у ряда пациенток имелись повышенные уровни гомоцистеина, как и в 3-ей группе. Все пациентки участвовали в программах ЭКО и всем была необходима прегравидарная подготовка фолатами в разных дозах.

3.4. Яичниковый резерв у пациенток с аденомиозом

С целью изучения яичникового резерва у пациенток с аденомиозом нами были определены на 2-3 дни менструального цикла, натощак, между 08.00 и 09.00 часами уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и антимюллерового гормона (АМГ), количественные показатели которых отражены в Таблице 14.

Таблица 14 – Показатели гормонов в группах исследования

Показатель	1 группа N=26	2 группа N=23	3 группа N=25
ЛГ, мМЕ/мл	5,52±2,344 [2,12-12,87]	5,68±1,85 [3,09-10,56]	6,31±1,61 [3,15-9,40]
АМГ, нг/мл	3,04±3,41 [0,41-18,13]	2,69±2,19 [0,56-9,84]	3,33±2,64 [0,46-12,30]
ФСГ, мМЕ/мл	7,5±2,529 [3,37-12,2]	6,90±2,21 [1,87-11,29]	7,49±2,05 [3,70-12,90]

Статистически значимых отличий в группах исследования нами выявлено не было. По данным научной литературы, в основном снижение овариального резерва характерно для постхирургических ситуаций (после цистэктомий по поводу эндометриом) [256, 274, 278, 283, 296].

Проведенный подсчет числа антральных фолликулов не выявил достоверной разницы между группами: в правом яичнике (Рисунок 32) и в левом яичнике (Рисунок 33), при $p > 0,05$.

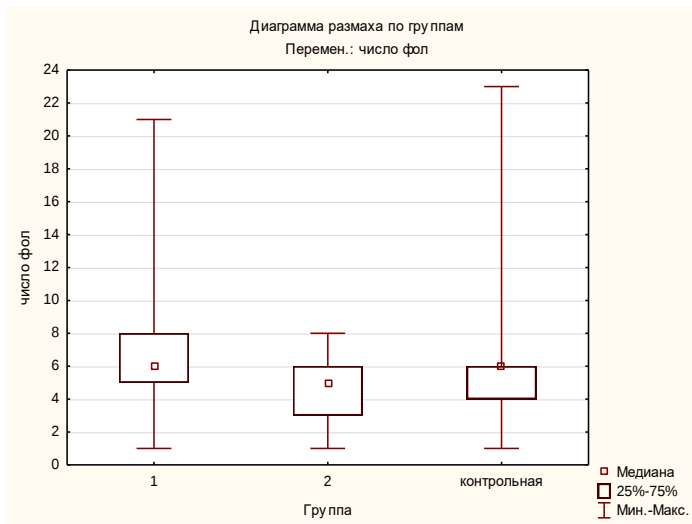


Рисунок 32 – Диаграмма размаха показателя числа фолликулов в правом яичнике в группах

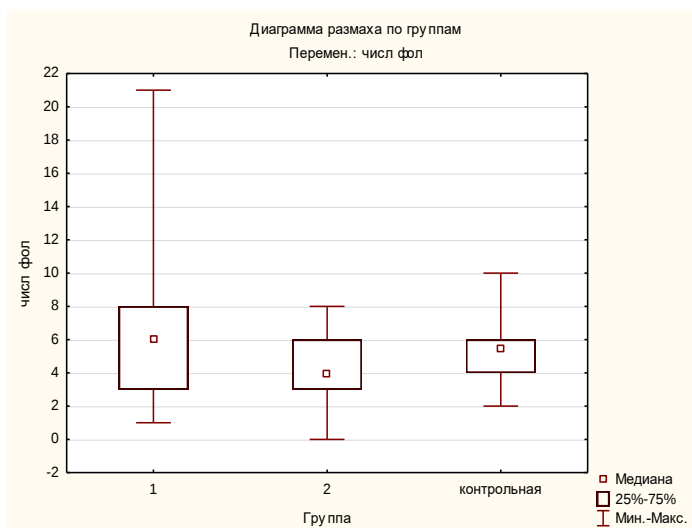


Рисунок 33 – Диаграмма размаха показателя числа фолликулов в левом яичнике в группах

Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что влияние аденомиоза на яичниковый резерв отсутствует, что повышает шансы на наступление беременности в протоколе ЭКО.

3.5. Показатели иммуно-воспалительной активности у пациенток с аденомиозом

Особый интерес вызывает комплексное исследование в периферической крови у женщин репродуктивного возраста с бесплодием на фоне аденомиоза, принимающих участие в программах ЭКО, показателей

неоптерина, L-селектина и ИЛ-6. В основных клинических группах эти показатели представлены в Таблице 15.

Таблица 15 - Качественные показатели содержания в периферической крови в группах исследования L-селектина, неоптерина и ИЛ-6

Показатель	1 группа N=26	2 группа N=23	3 группа N=25
L-селектин, пкг/мл	30,203±6,497 [21,2-43,70]	28,006±6,412 [20,63-48,96]	15,156±4,732 [5,235-25,34]
Неоптерин, пкг/мл	4,009±1,987 [0,906-9,385]	4,585±1,556 [2,242-7,938]	4,048±2,155 [0,473-8,771]
ИЛ-6, пкг/мл	2,935±0,956 [1,597-5,242]	3,551±1,265 [1,597-6,597]	3,20±1,251 [1,597-6,331]

Из Таблицы 15 видно, что при оценке содержания неоптерина и провоспалительного цитокина ИЛ-6 в 1 группе наблюдается отчетливая тенденция к снижению их сывороточных концентраций в среднем в 1,2 раза, при этом во 2-ой клинической группе у пациенток с аденомиозом сывороточная концентрация неоптерина и ИЛ-6 находилась в пределах показателей здоровых пациенток (3 группа) репродуктивного возраста. В отличии от уровней неоптерина и ИЛ-6, L-селектин значительно отличался в 1 и 2 группах от 3-ей (контрольная): выявлена статистически достоверная разница между 1-3 и 2-3 группами.

Распределение иммунологических показателей по группам продемонстрировало: относительно распределения L-селектина выявлено, что в 3-ей группе (контроль) преобладают пациенты с уровнем значения от 15 до 20 пкг/мл (10 человек). В 1-ой группе количество больных распределено примерно равномерно в диапазоне от 20 до 40 пкг/мл (4, 5 пациенток). Во 2-ой группе преобладают пациенты в диапазоне от 25 до 30 пкг/мл (Рисунок 34).

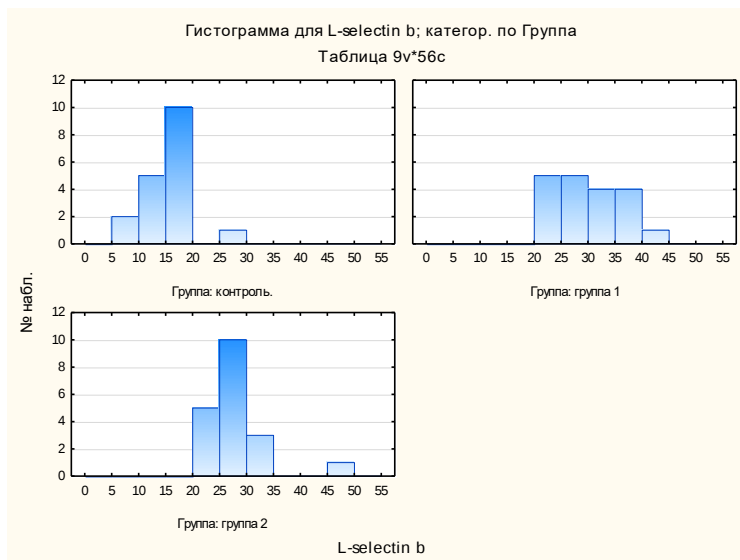


Рисунок 34 – Распределение значений L-селектина в группах исследования

Что касаето неоптерина: в 3-ей группе преобладали пациентки с уровнем значения от 4 до 5 пкг/мл (6 человек); в 1-ой группе с уровнем значения от 3 до 4 пкг/мл (6 человек) и во 2-ой группе преобладали пациентки с уровнем значения в диапазоне от 4 до 5 пкг/мл (6 человек), что отмечено на Рисунке 35.

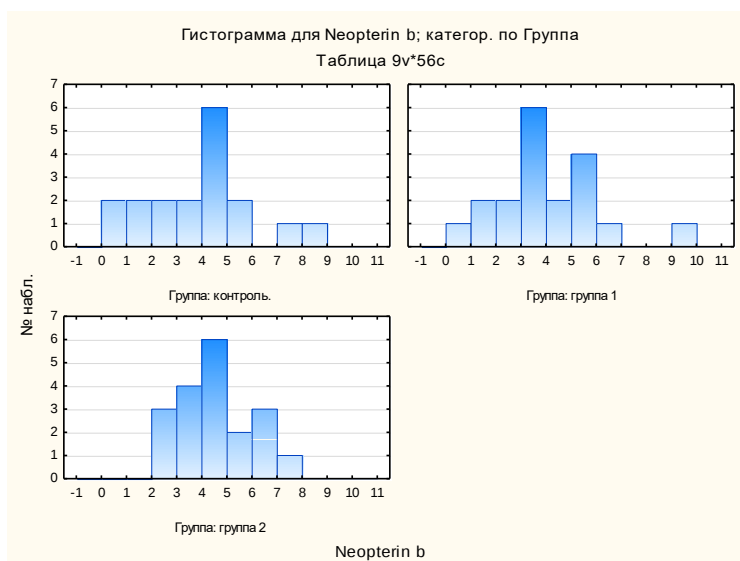


Рисунок 35 - Распределение значений неоптерина в группах исследования

Показатель ИЛ-6 проявил себя следующим образом: в 3-ей группе преобладали пациентки с уровнем значения показателя от 3 до 3,5 пкг/мл (6 человек). В 1-ой группе пациенты с уровнем значения показателя от 3 до 3,5

пкг/мл (5 человек) и во 2-ой группе преобладали больные в диапазоне от 3,5 до 4 пкг/мл (5 человек), что отображено на Рисунке 36.

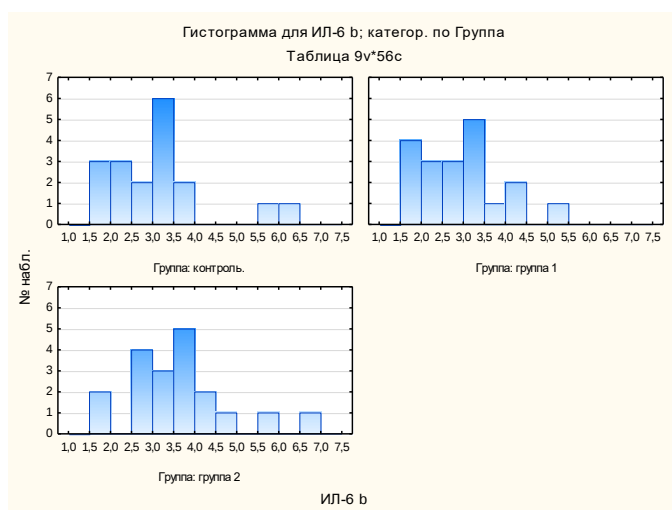


Рисунок 36 - Распределение значений ИЛ-6 в группах исследования

Учитывая малое количество наблюдений, в Таблице 16 приведены наряду со средними и стандартными отклонениями, медианы и квартили, а также коэффициенты вариабельности иммунологических показателей.

Таблица 16 - Показатели математических значений по группам

Показатели	L-селектин пкг/мл			Неоптерин пкг/мл			ИЛ-6 пкг/мл		
	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25	1 группа n=26	2 группа n=23	3 группа n=25
Математические значения									
Среднее	30,203	28,006	15,156	4,009	4,585	4,048	2,935	3,551	3,200
Медиана	29,900	27,710	16,160	3,697	4,854	4,483	2,682	3,642	3,172
Минимум	21,200	20,630	5,235	0,906	2,242	0,473	1,597	1,597	1,597
Максимум	43,700	48,960	25,340	9,385	7,938	8,771	5,242	6,597	6,331
Нижняя квартиль	23,910	23,590	12,250	2,709	3,285	2,532	2,339	2,682	2,339
Верхн. квартиль	35,420	29,680	17,950	5,427	5,758	4,979	3,331	4,242	3,488
Среднее отклонен	6,497	6,412	4,732	1,987	1,556	2,155	0,956	1,265	1,251
Коэффициент вариабел	21,510	22,894	31,221	49,568	33,945	53,235	32,586	35,616	39,105

Отличие средних показателей для L-селектина, неоптерина и ИЛ-6 представлены на Рисунках 37-39.

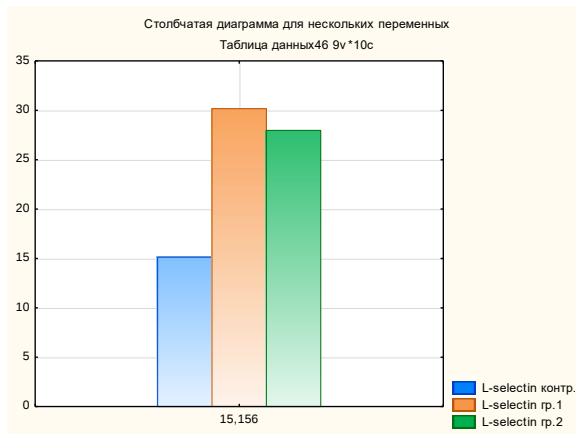


Рисунок 37 – Средние показатели L-селектина в группах исследования

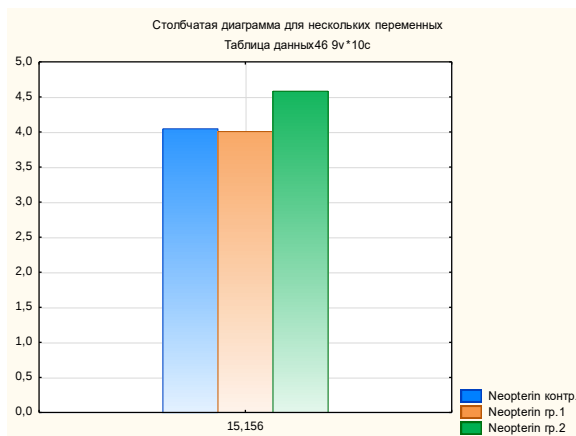


Рисунок 38 – Средние показатели неоптерина в группах исследования

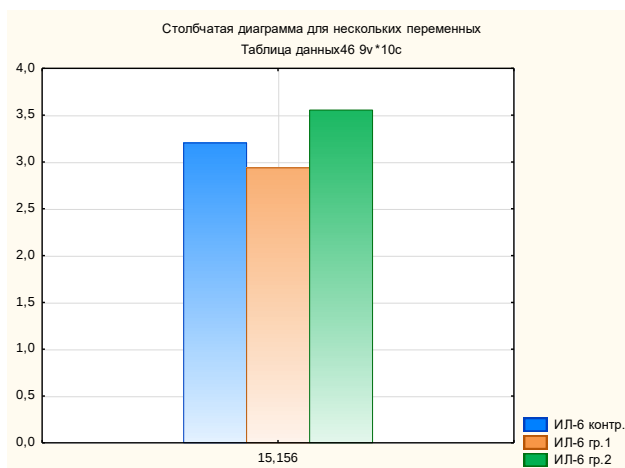


Рисунок 39 – Средние показатели ИЛ-6 в группах исследования

Как видно из Таблицы 16 и диаграмм на Рисунках 37-39, средние значения показателей статистически значимо отличаются в группах. Так как групп более двух и нормальный закон распределения показателей нами не установлен (в силу малого объема групп), воспользуемся критерием Краскела-Уоллиса для исследования однородности 3 групп относительно значений всех показателей.

Изучение показателей в трех группах продемонстрировало следующее: относительно неоптерина и ИЛ-6 оказалось, что между группами нет статистически значимой разницы. Следовательно, все группы однородны относительно значений неоптерина (Рисунок 40) и ИЛ-6 (Рисунок 41).

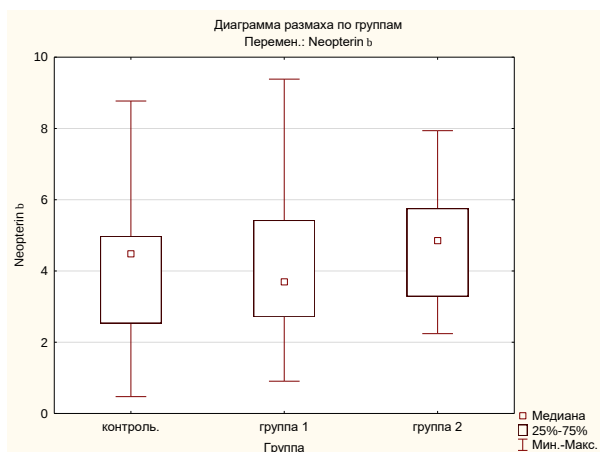


Рисунок 40 – Диаграмма размаха показателей неоптерина по группам

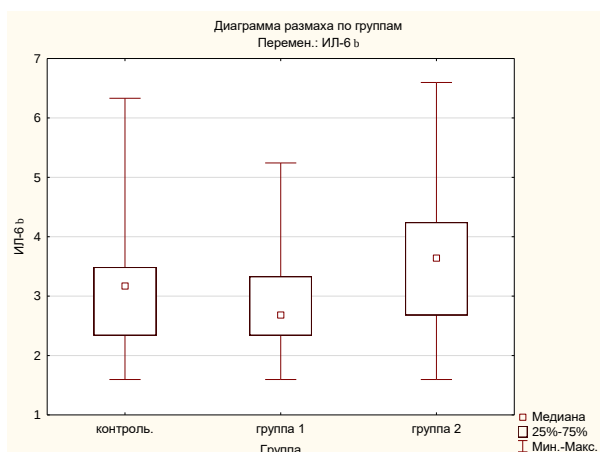


Рисунок 41 – Диаграмма размаха показателей ИЛ-6 по группам

А вот относительно L-селектина (Рисунок 42) оказалось, что медиана размаха в 3 группе (контроль) расположена значительно ниже медиан L-селектина в 1-ой и во 2-ой группах, медианы расположены примерно на одном уровне, при этом разброс показателей L-селектина во 2-ой группе несколько выше.

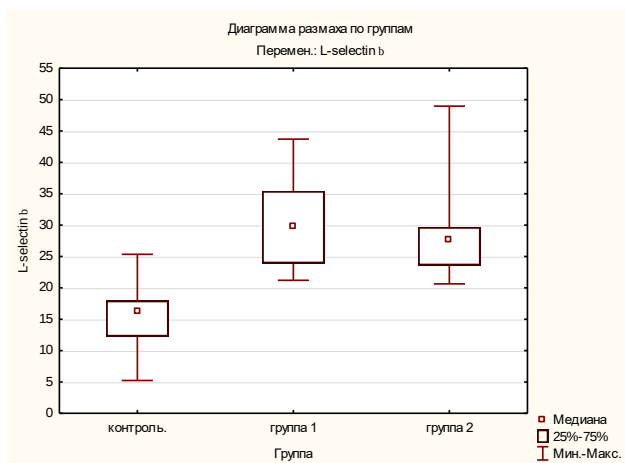


Рисунок 42 – Диаграмма размаха показателей L-селектина по группам

Таким образом, проведенный анализ изучения иммуно-воспалительных показателей продемонстрировал, что в 1 и 2 группах (пациентки с бесплодием на фоне аденомиоза) имеется достоверное отличие от здоровых в уровне L-селектина – разница практически в 2 раза.

3.6. Морфометрические и иммуно-гистохимические показатели эндометрия у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием

Согласно поставленным задачам, нами проведено морфологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия, полученных на 19-23 дни менструального цикла у пациенток всех трех групп исследования. Именно 19-23 дни МЦ соответствуют средней стадии фазы секреции.

Оказалось, что в 1-ой группе чаще всего встречался секреторный эндометрий: 19 пациенток (73,1%), затем пролиферативный эндометрий у 4-х пациенток (15,4%), выявлено 2 случая хронического эндометрита (7,7%) и у 1 пациентки полип эндометрия (3,8%). Среди пациенток с пролиферативным эндометрием у 50% он сочетался с полипом эндометрия. А вот среди пациенток с секреторным эндометрием сочетание с полипом эндометрия было у 21,1%; с хроническим эндометритом у 42,1%; у одной пациентки было сочетание и с полипом эндометрия, и с хроническим эндометритом (5,3%). Из всех пациенток с секреторным эндометрием достигли средней стадии по морфометрии 14 пациенток (73,7%), а ранняя стадия фазы секреции была выявлена у 5 (26,3%).

Во 2-ой группе при морфометрии также чаще встречался секреторный эндометрий – у 13 пациенток (56,5%), пролиферативный эндометрий у 9 пациенток с аденомиозом (39,1%), в одном случае была простая гиперплазия эндометрия без атипии. Среди пациенток с пролиферативным эндометрием у 33,3% было его сочетание с полипом эндометрия; у 11,1% с хроническим эндометритом, сочетание с простой гиперплазией эндометрия без атипии было также у 11,1%. Сочетание секреторного эндометрия с полипом эндометрия было у 15,4%; с хроническим эндометритом у 7,7% и с простой гиперплазией эндометрия без атипии также у 7,7%. Из всех пациенток с секреторным эндометрием во 2-ой группе достигли средней стадии фазы секреции 61,5%.

В этой связи интересным было состояние эндометрия в 3-ей группе (у пациенток контрольной группы). Эндометрий секреторной фазы был определен у 84,0%, причем у всех он достиг средней стадии фазы секреции. Эндометрий фазы пролиферации был у 16,0%. Необходимо отметить, что во всех случаях пролиферативный эндометрий соответствовал поздней стадии фазы пролиферации и сочетался с хроническим эндометритом у половины обследованных, имеющих эндометрий фазы пролиферации.

Проведенный анализ представленных данных позволяет сделать следующий вывод: в основных группах (у пациенток с аденомиозом) превалировал секреторный эндометрий (1 группа 73,1% и 2 группа 56,5%) над пролиферативным (15,4% против 39,1% соответственно). Однако при сравнении между группами соотношение секреторный эндометрий к пролиферативному в 1-ой группе было как 5:1, а во 2-ой группе как 1:1,5. Достигли морфометрически средней стадии фазы секреции 73,7% пациенток 1-ой группы и 61,5% 2-ой группы.

Наряду с морфометрией проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с определением количества эстрогеновых (ЭР) и прогестероновых (ПР) рецепторов в ядрах клеток желез и стромы. Получили при этом следующие результаты: выявлены статистически достоверные

отличия в показателях между 1-3 и 2-3 группами, между 1-ой и 2-ой группами статистической разницы не достигнуто (Рисунок 43). Аналогичная ситуация выявлена при определении ЭР в ядрах клеток желез (Рисунок 44).

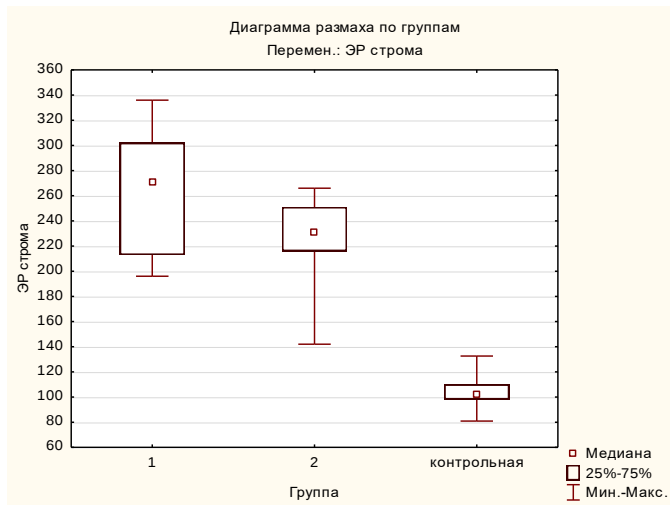


Рисунок 43 – Диаграмма размаха количества ЭР клеток стромы в группах исследования

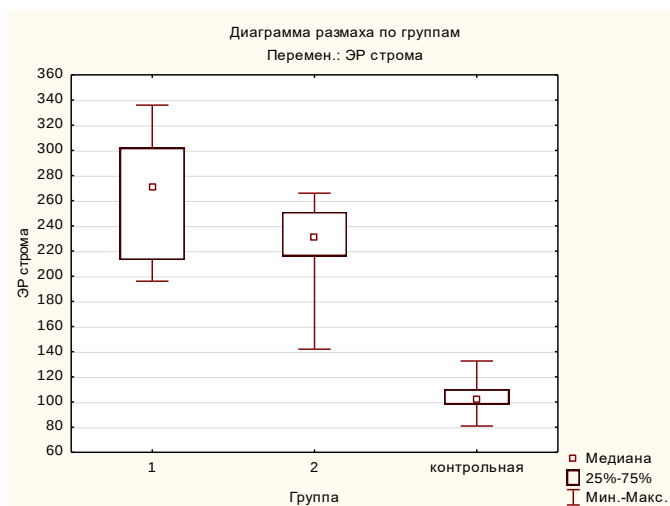


Рисунок 44 – Диаграмма размаха количества ЭР клеток желез в группах исследования

Аналогичная зависимость выявлена при количественном определении ПР ядер клеток стромы (Рисунок 45) и определении ПР ядер клеток желез (Рисунок 46).

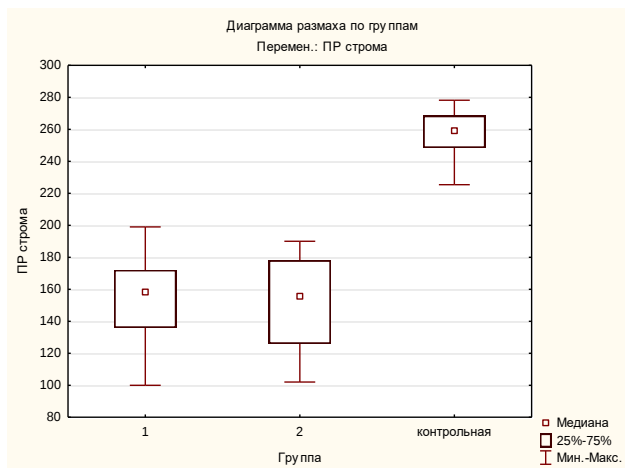


Рисунок 45 – Диаграмма размаха количества ПР клеток стромы в группах исследования

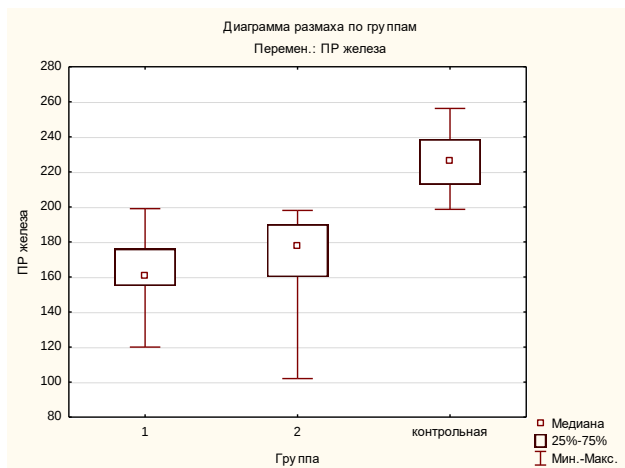


Рисунок 46 – Диаграмма размаха количества ПР клеток желез в группах исследования

Показатели H-score для ЭР и ПР в ядрах клеток желез и стромы представлены в Таблице 17.

Таблица 17 - Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин групп исследования

Показатель	1 группа N=26	2 группа N=23	3 группа N=25
ЭР стромы	262,62±46,8 [196,0-336,0]	230,26±26,52 [142,0-266,0]	103,61±11,64 [80,9-132,6]
ЭР желез	250,77±44,929 [195,0-342,0]	235,35±15,55 [205,0-261,0]	100,26±18,24 [61,4-128,2]
ПР стромы	154,81±27,232 [100,0-199,0]	151,26±27,79 [102,0-190,0]	255,54±17,24 [225,4-278,2]
ПР желез	163,88±18,888 [120,0-199,0]	172,57±20,62 [102,0-198,0]	228,1±16,75 [198,6-256,2]

В представленной таблице четко просматриваются различия в показателях H-score для ЭР и ПР, которые проиллюстрированы на Рисунках 43-46.

На следующем этапе нами проведена терапия аденомиоза перед процедурой ЭКО.

ГЛАВА IV. ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМИОЗА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ЭКО. БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПОСЛЕ ЭКО

4.1. Лечение в группах

Учитывая, что по данным литературы аденомиоз занимает одно из лидирующих мест в структуре бесплодия [98, 100], необходимо перед планированием беременности проводить прегравидарную подготовку и/или лечение его с целью повышения частоты наступления беременности. Согласно дизайна обследования, мы разделили больных на две группы, которые достоверно не различались своим репродуктивным анамнезом, экстрагенитальной патологией и т.д. После проведения опроса и клинико-лабораторного обследования было выявлено, что между группами имеется разница в интенсивности диспареунии: $1,77 \pm 1,8$ по ВАШ в 1 группе и $4,78 \pm 1,44$ во второй ($p < 0,05$). Тазовая боль, не связанная с менструацией, также имела статистически значимые достоверные различия между 1 и 2 группами: по шкале ВАШ в 1-ой группе показатель был $2,27 \pm 1,31$ балла и во 2-ой группе $3,61 \pm 1,47$ балла.

При проведении исследования иммунно-воспалительных показателей, в частности L-селектина, неоптерина и ИЛ-6, выявлена статистически достоверная разница в показателях L-селектина (практически в 2 раза) между больными и здоровыми ($p < 0,001$): $30,203 \pm 6,497$ в 1-ой группе и $28,006 \pm 6,412$ во 2-ой, а в 3-ей $15,156 \pm 4,732$.

Особо хотелось отметить имеющуюся статистически достоверную разницу в показателях индексов резистентности маточных артерий между 1-3 и 2-3 группами, наличие высокого индекса Хатля у пациенток с аденомиозом, который отличался от показателей индекса Хатля в контрольной (3-ей) группе (Таблицы 9 и 10). Разница имеется и в показателях толщины «переходной зоны» у пациенток с аденомиозом и у здоровых (Таблица 11), полученной путем измерения ее толщины при проведении МРТ.

Таким образом, имелась только разная клиника проявлений согласно ВАШ диспареунии и тазовой боли вне менструации, при одинаковых практически инструментальных и лабораторных показателях между 1 и 2 группами. Клиника течения заболевания, данные визуализационных методов (УЗИ, МРТ) и данные иммунно-воспалительных изменений (L-селектин), могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии.

Вопрос о назначении терапии сегодня решается согласно имеющимся протоколам. В протоколе к препаратам, которые можно использовать для лечения аденомиоза относятся гестагены – диеногест (Визанна®) 2 мг (первая линия) и агонисты-ГнРГ (Бусерелин®) 3,75 мг (вторая линия). Известно, что а-ГнРГ быстро и эффективно нивелируют болевой симптом, вызывая при этом «псевдоменопаузу» и способствуют снижению минеральной плотности костной ткани. В связи с чем они используются вместе с возвратной терапией (add-back), для которой назначается гормонозаместительная терапия (ГЗТ). Гестагены (Визанна®) не вызывают гипоестрогению, нивелируют болевой синдром, но этот процесс (при их назначении) несколько растянут по времени. Все это и послужило выбором для лечения аденомиоза у пациенток с бесплодием двух этих препаратов перед проведением ЭКО. В 1-ой группе была на 6 месяцев назначена Визанна® по 1 таблетке (2 мг) 1 раз в день, в вечерние часы. Во 2-ой группе Бусерелин депо® по 3,75 мг внутримышечно (в/м) 1 раз в 28 дней, первая инъекция проводилась в один из первых четырех дней МЦ. Всего было сделано 6 инъекций на курс, совместно с препаратом ГЗТ (возвратная терапия) – Фемостон® 1/10 по 1 таблетке в непрерывном режиме, начиная со второй инъекции.

На фоне терапии в двух группах нами оценивались балльные изменения по шкале ВАШ интенсивности альгоменореи, диспареунии, тазовой боли, несвязанной с менструацией. Был проведен анализ изменения показателей индексов резистентности сосудов: правой и левой маточных артерий, радиальной, базальной и аркуатной, также нами оценивался в

динамике уровень индекса Хатля. Нами также была изучена динамика изменения толщины «переходной зоны» по данным МРТ. Изменение иммунно-воспалительного характера при аденомиозе на фоне терапии, мы оценивали с помощью L-селектина, неоптерина и ИЛ-6.

Клинические проявления дисменореи, диспареунии и тазовой боли, несвязанной с менструацией, выраженные в баллах, на фоне проведенной в группах терапии представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Изменение клинических проявлений аденомиоза на фоне проводимой терапии

Показатели	1 группа N=26		2 группа N=23	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
дисменорея	5,65±0,89 [4,0-7,0]	1,15±0,92 [0-3,0]	5,13±1,42 [3,0-8,0]	0,87±0,76 [0-2,0]
диспареуния	1,77±1,8 [0-5,0]	0,54±0,71 [0-2,0]	4,78±1,44 [2,0-8,0]	1,04±0,47 [0-2,0]
Боль не связанная с менструацией	2,27±1,31 [0-4,0]	0 [0-0]	3,61±1,47 [0-6,0]	0 [0-0]

Согласно критериям знаков и Вилкоксона показатели после лечения статистически значимо меньше, чем до лечения. Это касается и дисменореи, и диспареунии, и тазовой боли вне менструации в 1 группе (Рисунок 47-49) и во 2-ой группе (Рисунок 50-52).

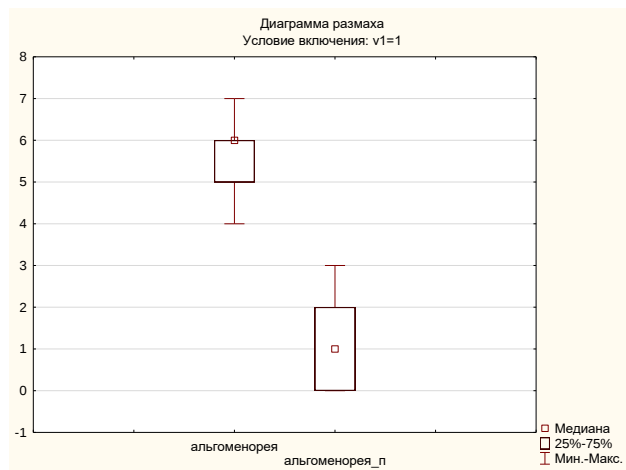


Рисунок 47 – Диаграмма размаха проявлений дисменореи (баллы) в 1 клинической группе до и после лечения

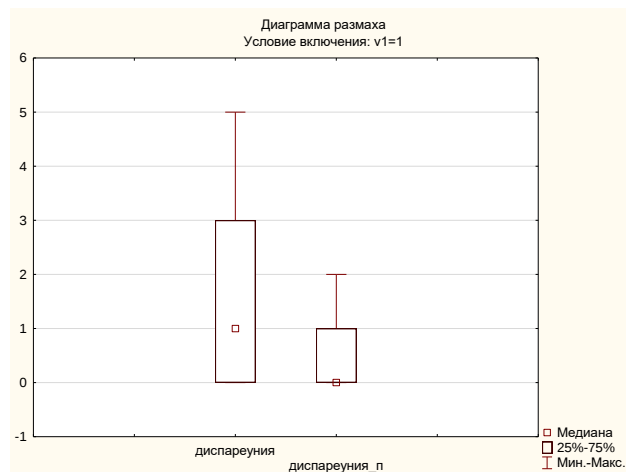


Рисунок 48 – Диаграмма размаха проявлений диспареунии (баллы) в 1 клинической группе до и после лечения

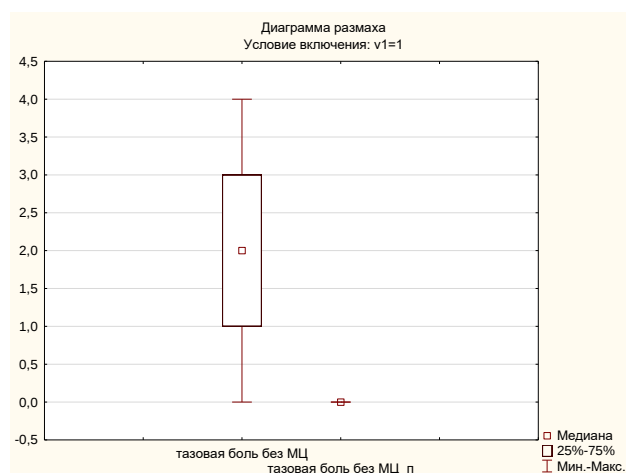


Рисунок 49 – Диаграмма размаха проявлений тазовой боли (баллы) в 1 клинической группе до и после лечения

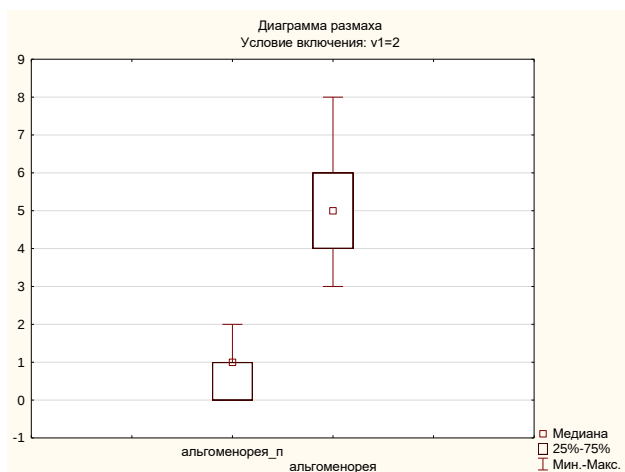


Рисунок 50 – Диаграмма размаха проявлений дисменореи (баллы) во 2 клинической группе до и после лечения

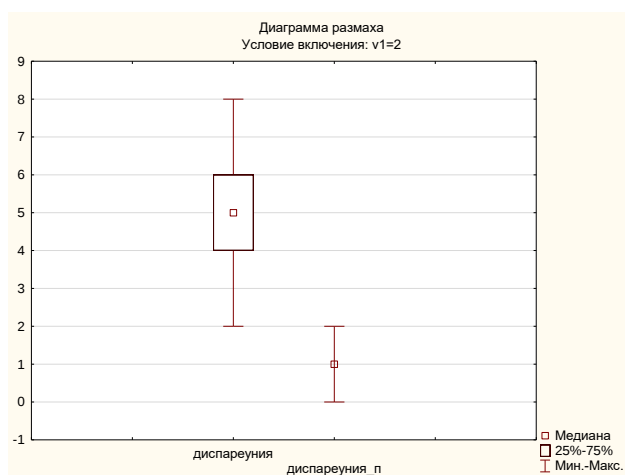


Рисунок 51 – Диаграмма размаха проявлений диспареунии (баллы) во 2 клинической группе до и после лечения

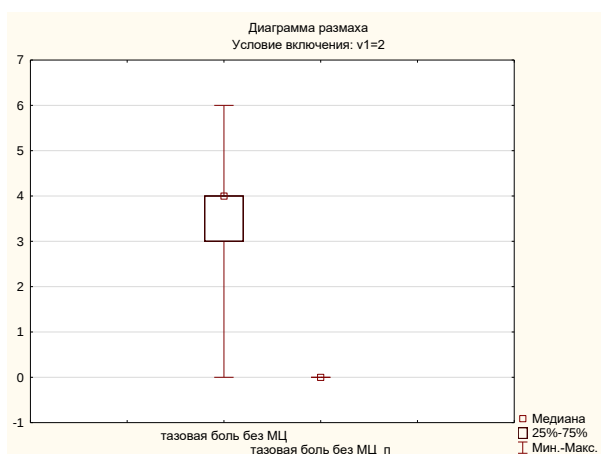


Рисунок 52 – Диаграмма размаха проявлений тазовой боли (баллы) во 2 клинической группе до и после лечения

Таким образом, проведенное лечение в обеих группах способствовало статистически достоверному нивелированию клинической симптоматики: в 1 группе дисменорея стала проявляться болью только легкой степени у 65,4% (15 пациенток), а у 34,6% (9 пациенток) и вовсе исчезла, диспареуния осталась легкой степени у 42,3% (11 пациенток); у 57,69% совсем исчезла (15 пациенток). Во 2 группе у 8 пациенток прекратила беспокоить дисменорея после лечения, что составило 34,78%, легкой степени осталась у 65,22%. Диспареуния вовсе не беспокоила после лечения 2 пациенток (8,70%) и продолжала беспокоить диспареуния легкой степени 21 пациентку (91,3%).

При сравнении данных мы получили следующую картину: пациенток без дисменореи во 2 группе стало в 1,3 раза больше, чем в 1 группе; диспареуния беспокоила пациенток 2 группы в 2,2 раза чаще, чем в 1 группе. Таким образом, назначенная терапия а-ГнРГ в группе с более выраженной дисменореей и диспареунией (в баллах) имеет патогенетические параллели: выраженность терапевтического эффекта выше и сильнее при использовании а-ГнРГ, чем гестагенов. Гестагены эффективны при терапии у пациенток с умеренно выраженной по интенсивности в баллах дисменореей и диспареунией, которые по шкале ВАШ соответствуют 4-6 баллам.

Нами проведено изучение изменения индекса резистентности маточных артерий в 1 группе в процессе терапии. Статистически достоверно изменились показатели ИР ПМА ($p<0,05$), ИР ЛМА ($p<0,05$), радиальной ($p<0,05$), базальной ($p<0,05$) и аркуатной артерий ($p<0,05$). Аналогично статистически достоверно на фоне терапии изменился индекс Хатля ($p<0,05$) (Рисунки 53-58).

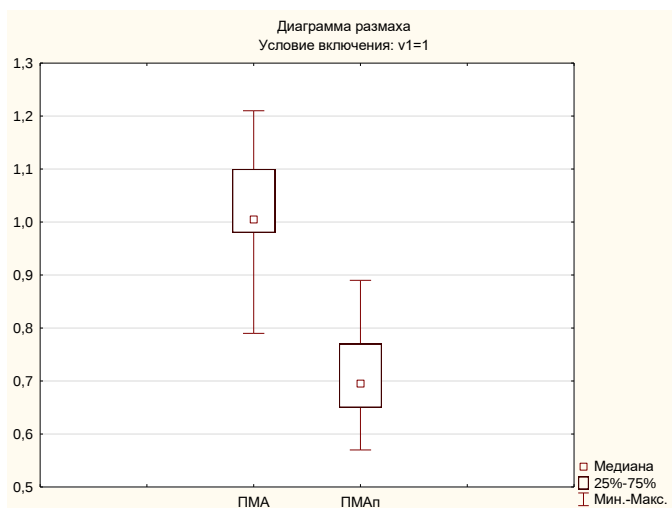


Рисунок 53 – Диаграмма размаха показателя ИР ПМА до и после лечения в 1 группе (диеногест)

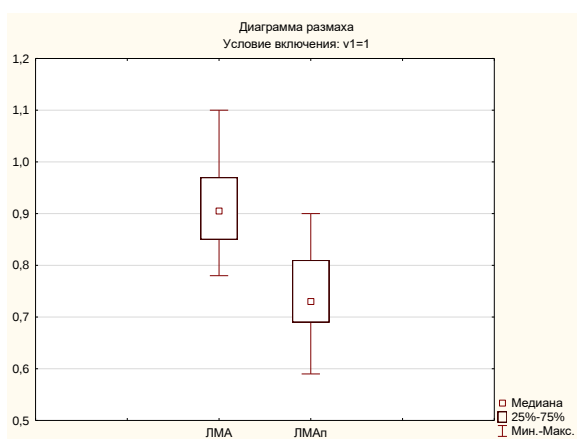


Рисунок 54 – Диаграмма размаха показателя ИР ЛМА до и после лечения в 1 группе (диеногест)

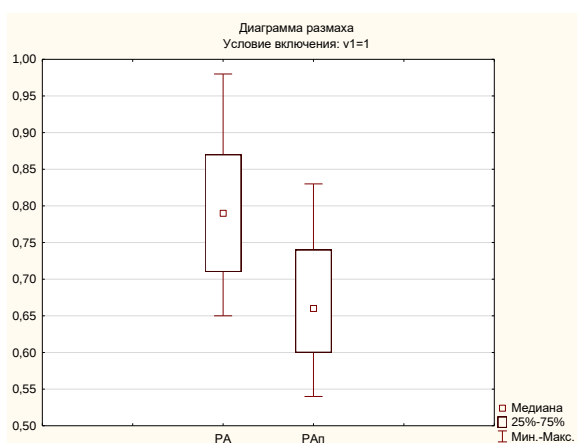


Рисунок 55 – Диаграмма размаха показателя ИР РА до и после лечения в 1 группе (диеногест)

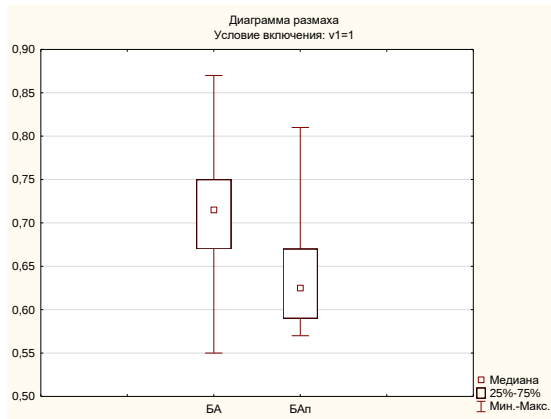


Рисунок 56 – Диаграмма размаха показателя ИР БА до и после лечения в 1 группе (диеногест)

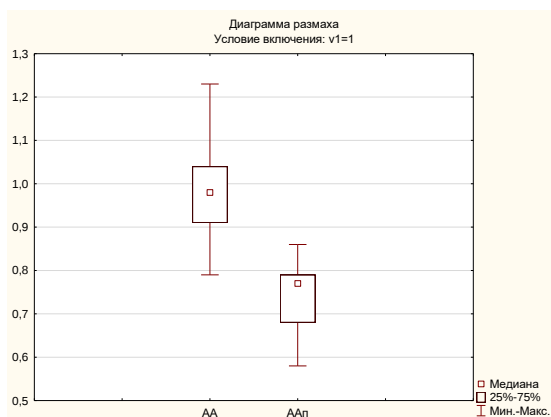


Рисунок 57 – Диаграмма размаха показателя ИР АА до и после лечения в 1 группе (диеногест)

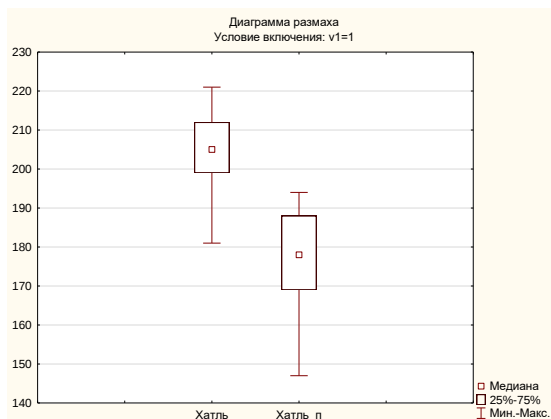


Рисунок 58 – Диаграмма размаха показателя индекса Хатля до и после лечения в 1 группе (диеногест)

Таким образом, после лечения в течении 6 месяцев диеногестом, мы получили достоверные отличия в показателях ультразвуковых маркеров. Аналогичная ситуация оказалась и во 2 группе (лечение в течении 6 месяцев

а-ГнРГ). Так ИР ПМА статистически достоверно меньше после лечения (Рисунок 59), при $p < 0,05$.

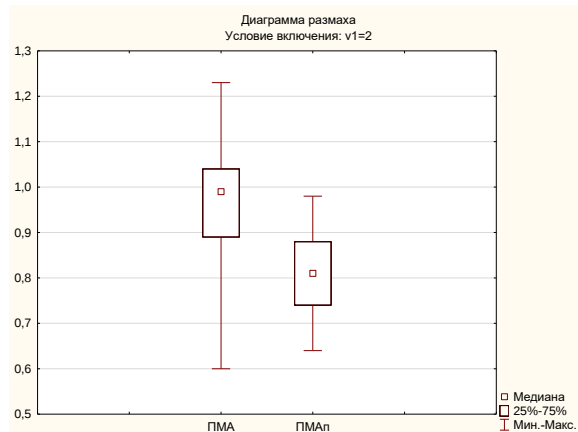


Рисунок 59 – Диаграмма размаха показателя ИР ПМА до и после лечения во 2 группе (а-ГнРГ)

Достоверная разница выявлена и при анализе показателей ИР ЛМА ($p < 0,05$), ИР РА ($p < 0,05$), ИР БА ($p < 0,05$), ИР АА ($p < 0,05$) во 2-ой группе, что отображено на Рисунках 60-63.

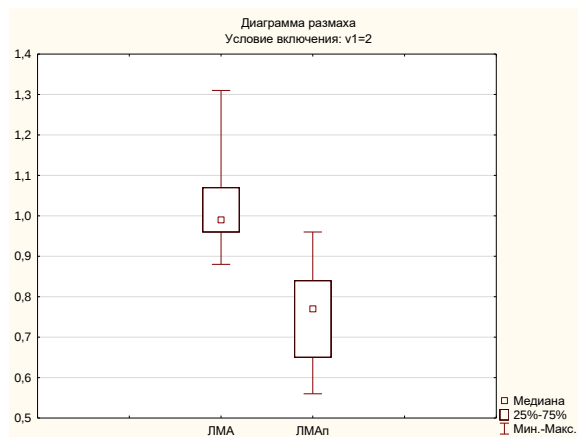


Рисунок 60 – Диаграмма размаха показателя ИР ЛМА до и после лечения во 2 группе (а-ГнРГ)

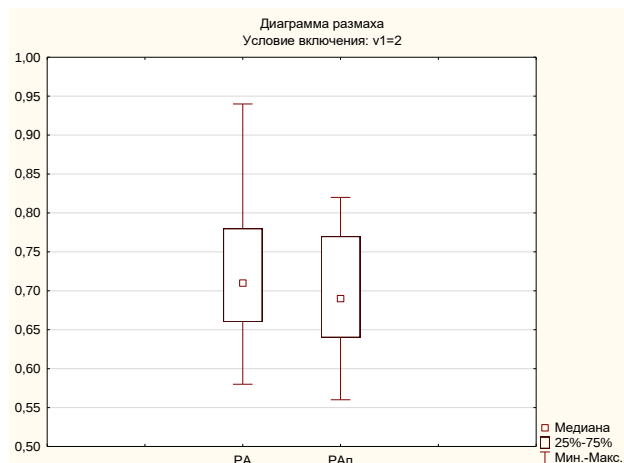


Рисунок 61 – Диаграмма размаха показателя ИР РА до и после лечения во 2 группе (а-ГнРГ)

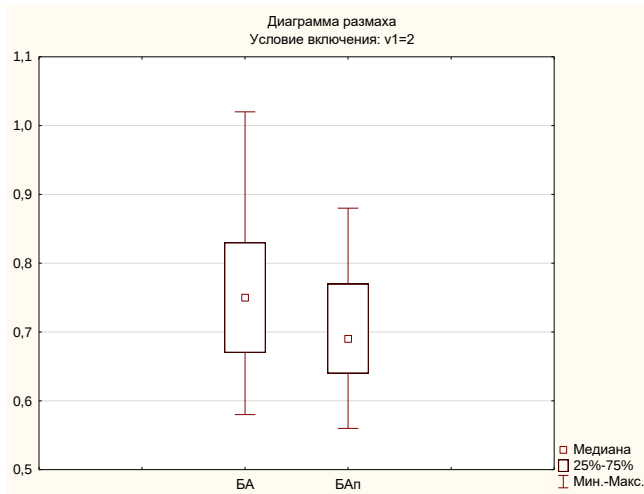


Рисунок 62 – Диаграмма размаха показателя ИР БА до и после лечения во 2 группе (а-ГнРГ)

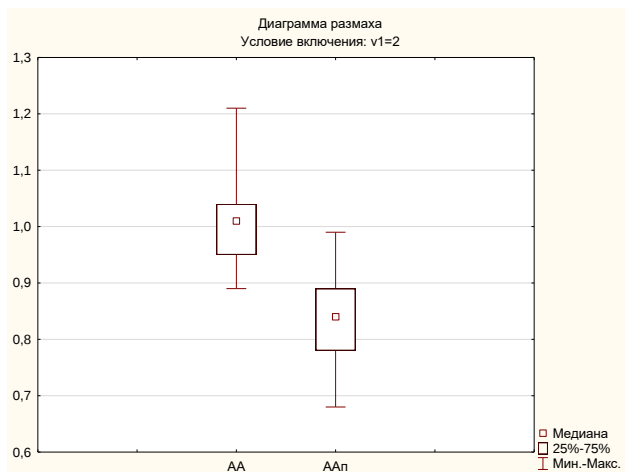


Рисунок 63 – Диаграмма размаха показателя ИР АА до и после лечения во 2 группе (а-ГнРГ)

Индекс Хатля во 2-ой группе достоверно уменьшился в сторону нормализации показателя (Рисунок 64).

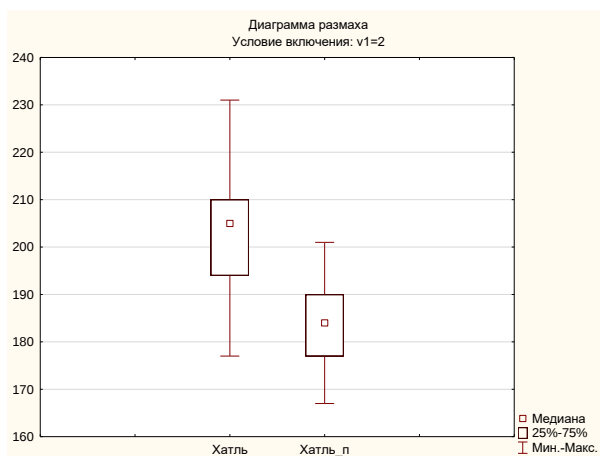


Рисунок 64 – Диаграмма размаха показателя индекса Хатля до и после лечения во 2 группе (а-ГнРГ)

Особо необходимо выделить изменения в толщине «переходной зоны» (по данным МРТ). И в 1-ой, и во 2-ой группах произошло статистически достоверное изменение JZ, причем мы получили значимо меньшие показатели в обеих группах после лечения (Таблица 19), при $p < 0,05$. Роль «переходной зоны» описывается в литературе [281, 297].

Таблица 19 – Показатели толщины переходной зоны до и после лечения в группах исследования

Показатели	1 группа N=26		2 группа N=23	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Толщина «переходной зоны», мм	12,97±0,72 [12,0-14,3]	10,85±0,74 [9,6-12,1]	13,7±0,52 [12,8-14,6]	10,9±0,75 [9,4-12,0]

На Рисунках 65-66 показано достоверное изменение толщины переходной зоны в 1-ой и 2-ой группах после лечения, которая стала меньше условной границы, характерной для патологии, равной 12 мм.

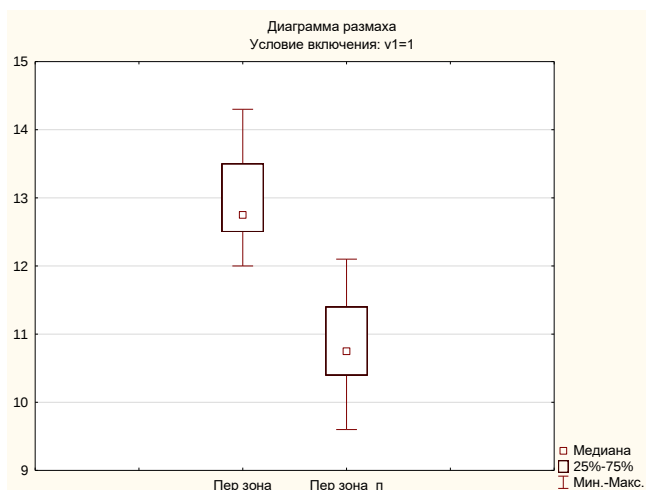


Рисунок 65 – Диаграмма размаха показателей толщины «переходной зоны» до и после лечения в 1-ой группе (диеногест)

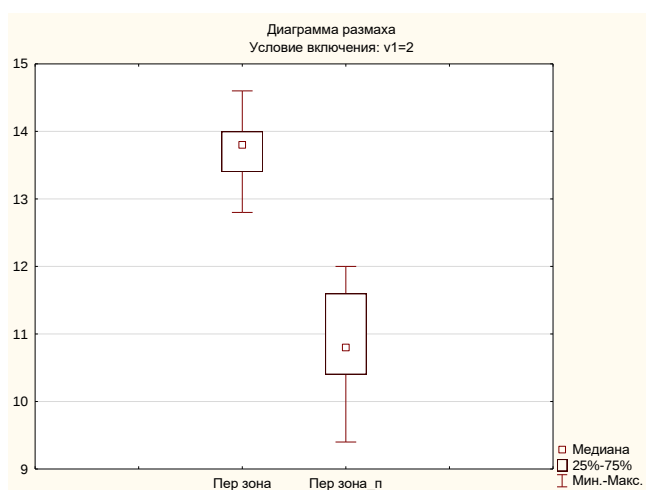
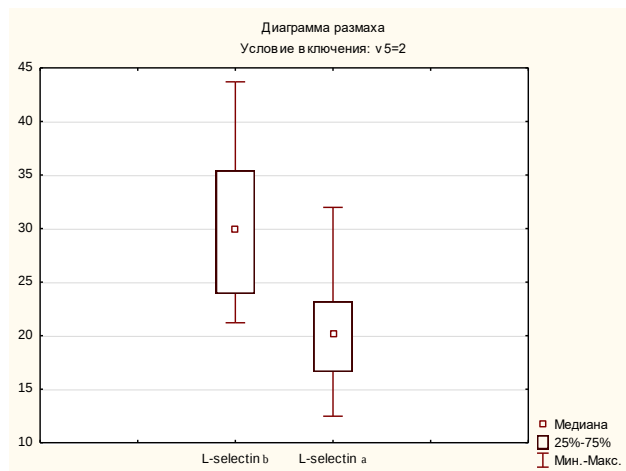


Рисунок 66 – Диаграмма размаха показателей толщины «переходной зоны» до и после лечения во 2-ой группе (а-ГнРГ)

Таким образом, анализ результатов показывает, что в процессе терапии толщина «переходной зоны» практически вернулась к нормальным ее значениям (меньше 12 мм), причем после лечения а-ГнРГ снижение произошло на 20,44%, после лечения диеногестом на 16,35%. Следовательно, если продолжить далее лечение диеногестом до 15 месяцев (по инструкции) мы можем получить размеры «переходной зоны», сравнимые с группой контроля.

При анализе изменения уровня L-селектина для оценки статистической значимости, мы воспользовались критериями знаков Вилкоксона. Так как уровни значимости p критериев меньше, чем 0,05, то по обоим критериям

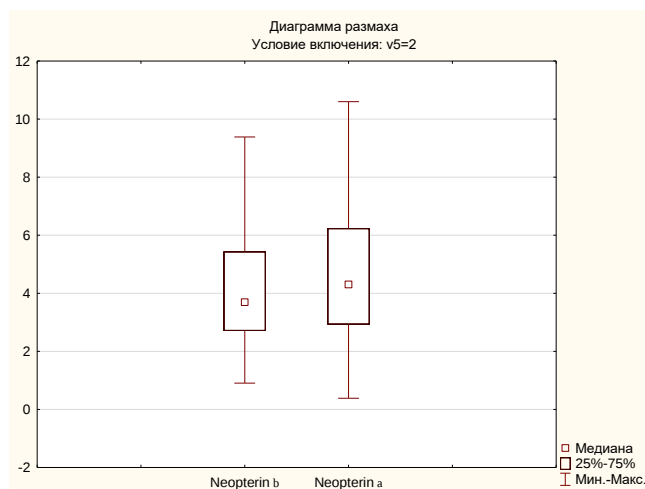
отличие показателя до и после лечения статистически значимо. После лечения произошло статистически значимое уменьшение показателя (Рисунок 67).



b-показатель до лечения; a-показатель после лечения

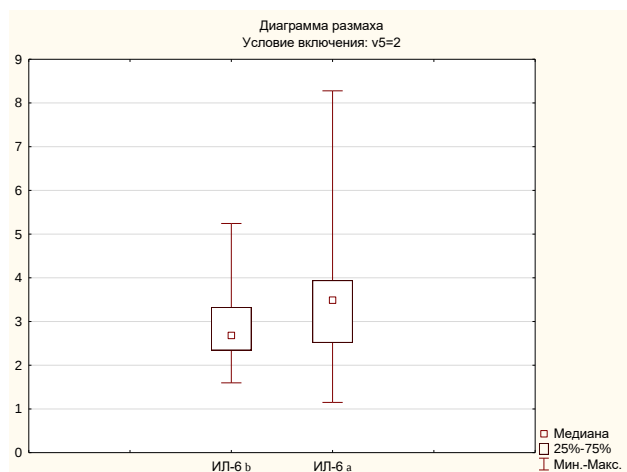
Рисунок 67 – Диаграмма размаха показателей L-селектина до и после лечения

Другие иммунно-воспалительные показатели: неоптерин и ИЛ-6 не имели достоверной статистической разницы в уровне показателей до и после лечения (Рисунки 68, 69).



b-показатель до лечения; a-показатель после лечения

Рисунок 68 – Диаграмма размаха показателей неоптерина до и после лечения



б-показатель до лечения; а-показатель после лечения

Рисунок 69 – Диаграмма размаха показателей ИЛ-6 до и после лечения

Результаты подтверждены параметрическим критерием Стьюдента (Таблица 20).

Таблица 20 – Параметрические критерии Стьюдента до и после лечения в 1 и 2 группах исследования L-селектина

Переменная	Т-критерий для зависимых выборок Отмечены разности, значимые на уровне $p < 0,05000$ Условие включения: $v5=2$								
	Среднее	Стандарт. отклонен.		Разница	Станд. отклон. разницы	t- критерий	с	p	Доверит. - 95,000%
1 группа									
L-селектин до лечения	30,20263	6,496523							
L-селектин после лечения	20,23368	5,316321	9	9,968947	5,849586	7,428498	8	0,000001	
Неоптерин до лечения	4,008632	1,986990							
Неоптерин после лечения	4,758368	2,470559	9	-0,749737	2,753017	-1,18707	8	0,250630	-2,07665
ИЛ-6 до лечения	2,935053	0,956409							
ИЛ-6 после лечения	3,815684	2,049440	9	-0,880632	2,407872	-1,59418	8	0,128303	-2,04119
2 группа									
L-селектин до лечения	28,00632	6,411903							
L-селектин после лечения	20,00158	4,086681	9	8,004737	4,603995	7,578600	8	0,000001	5,785682
Неоптерин до лечения	4,584789	1,556309							
Неоптерин после лечения	3,784316	2,001924	9	0,800474	2,848110	1,225088	8	0,236332	-0,572271
ИЛ-6 до лечения	3,550895	1,264671							
ИЛ-6 после лечения	3,155842	1,777361	9	0,395053	2,386285	0,721622	8	0,479797	-0,755100

Параметрические критерии Стьюдента помогают изучить данные об изменении одних и тех же параметров в результате лечения. По данным анализа мы можем сделать вывод, что проводимая нами терапия в группах 1 и 2 привела к достоверному изменению уровня L-селектина, что не скажешь об изменении уровней неоптерина и ИЛ-6. Таким образом, применение в 1-ой группе диеногеста, во 2-ой а-ГнРГ приводит к статистически достоверному снижению уровня L-селектина по сравнению с исходным (Рисунок 70). Это позволяет использовать нам определение L-селектина как маркера относительного выздоровления и готовности к проведению процедуры ЭКО. При этом сохраняется статистически достоверная разница в показателях L-селектина между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,05$).

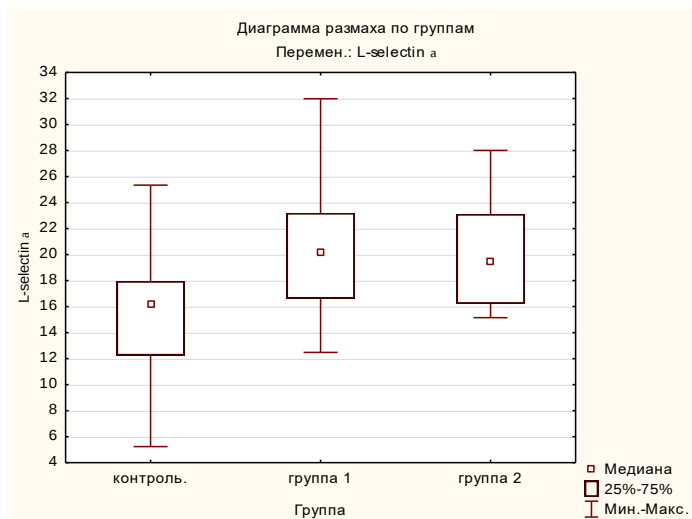


Рисунок 70 – Диаграмма размаха показателей L-селектина в 1 и 2 группах по сравнению с контролем после лечения

При оценке содержания неоптерина и провоспалительного цитокина ИЛ-6 было выявлено, что в 1 группе (до лечения Визанной®) наблюдается отчетливая тенденция к снижению их сывороточных концентраций в среднем в 1,2 раза, тогда как у пациенток 2-й группы сывороточная концентрация неоптерина и ИЛ-6 находилась в пределах таковой у здоровых женщин репродуктивного возраста. Таким образом, несмотря на выявленный факт значительного возрастания по концентрации в крови L-селектина у женщин с аденомиозом, по содержанию неоптерина и ИЛ-6 можно четко выделить две группы, которые совпали с клиническими группами.

Сравнительная оценка эффективности проводимой по группам терапии (1 группа диеногест, 2 группа – а-ГнРГ) показала, что при лечении диеногестом исходно высокая концентрация L-селектина снижается в 1,5 раза, а при лечении а-ГнРГ – в 1,4 раза (Таблица 21, Рисунок 71). Наряду с этим установлено, что диеногест не оказывает достоверного влияния на содержание неоптерина и провоспалительного ИЛ-6, которые сохранялись в пределах исходного уровня, соответствующего возрастной норме, но с некоторой тенденцией к возрастанию показателей. Между тем лечение а-ГнРГ, напротив, приводит к достоверному снижению содержания неоптерина и ИЛ-6, уровень которых исходно был на верхних границах возрастной нормы (Таблица 21, Рисунок 63).

Таблица 21 - Влияние диеногеста и а-ГнРГ на содержание в периферической крови женщин с аденомиозом L-селектина, неоптерина и ИЛ-6

№	Группа	L-селектин, пкг/мл	Неоптерин, пкг/мл	ИЛ-6, пкг/мл
1	Группа 3 (контроль)	15,156±4,732 [5,235-25,34]	4,048±2,155 [0,473-8,771]	3,20±1,251 [1,597-6,331]
2	Группа 1 (лечение диеногестом)			
2.1	до лечения	30,203±6,497* [21,20-43,70]	4,009±1,987 [0,906-9,385]	2,935±0,956 [1,597-5,242]
2.2	после лечения	20,234±5,316^ [12,48-31,98]	4,758±2,471 [0,386-10,6]	3,816±2,049 [1,15-8,277]
3	Группа 2 (лечение а-ГнРГ)			
3.1	до лечения	28,006±6,412* [20,63-48,96]	4,585±1,556 [2,242-7,938]	3,551±1,265 [1,597-6,597]
3.2	после лечения	20,002±4,087^ [15,15-28,01]	3,784±2,002 [0,83-7,47]	3,156±1,777 [1,597-7,895]

Примечание: * - достоверность отличий от контроля ($p < 0,001$); ^ - достоверность отличий от исходного уровня (до лечения) ($p < 0,001$)

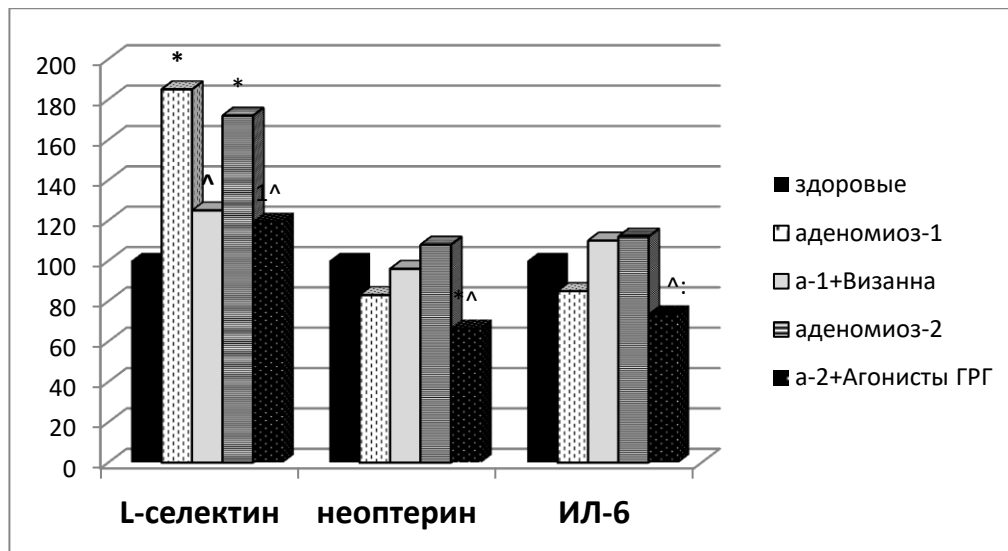


Рисунок 71 - Изменение содержания L-селектина, неоптерина, и ИЛ-6 в крови пациенток с аденомиозом, получавших диеногест и а-ГнРГ (в % от контроля)

Таким образом, проведенными нами исследованиями установлено, что аденомиоз у обследуемых пациенток с бесплодием в целом не сопровождается существенным возрастанием продукции маркеров системного воспалительного ответа (неоптерина и ИЛ-6) [33], повышение содержания которых, как правило, коррелирует с активностью патологического процесса [77]. Между тем выявленное повышение числа адгезивных молекул (L-селектина) свидетельствует о наличии дисбаланса эндотелиально-тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий [124], а их достоверное снижение содержания в крови больных аденомиозом при лечении диеногестом и а-ГнРГ свидетельствует об уменьшении эндотелиального повреждения, вызванного, в том числе, и эффективностью лечебных мероприятий. Однако следует отметить, что при использовании диеногеста интенсивность снижения содержания в крови L-селектина более выражена, чем при терапии а-ГнРГ, которые к тому же вызывают снижение продукции неоптерина и ИЛ-6 до уровня более низкого, чем у здоровых лиц.

С другой стороны, исследования позволяют определить диагностическую значимость именно L-селектина для контроля эффективности терапии аденомиоза у женщин на этапе подготовки к ЭКО.

Корреляционная взаимосвязь L-селектина до лечения и после умеренная, близкая к сильной, статистически значимая (Таблицы 22-24). При помощи критерия знаков и критерия Вилкоксона установлено, что отличие L-селектина до и после лечения статистически значимо.

Таблица 22 – Ранговые корреляции Спирмена

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена (Таблица) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$	
	L-селектин	L-селектин п
L-селектин до лечения (д/л)	1,000000	0,584427
L-селектин после/леч (п/л)	0,584427	1,000000

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые корреляции

Таблица 23 – Корреляционная взаимосвязь

Пара переменных	Критерий знаков (Таблица) Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05000$			
	Число несовп.	Процент $v < V$	Z	p-уров.
L-селектин д/л & L-селектин п/л	37	8,108108	4,931970	0,000001

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые корреляции

Таблица 24 – Критерии Вилкоксона

Пара переменных	Критерий Вилкоксона (Таблица) Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05000$			
	Число наблюдений	T	Z	p-уров.
L-селектин д/л & L-селектин п/л	37	9,000000	5,167053	0,000000

Примечание: жирным шрифтом выделены значимые корреляции

При этом имеется отличие в группах уровня L-селектина, которое статистически значимо (Рисунок 72).

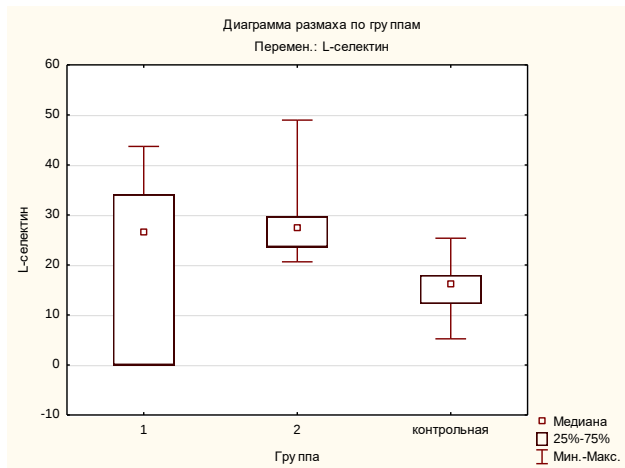


Рисунок 72 – Диаграмма размаха уровня L-селектина в группах исследования

После проведенного курса терапии между 1 и 2 группами статистически значимых отличий в уровне L-селектина не найдено (Рисунок 76). По критерию серий Вальда-Вольфовица можно считать, что отличие L-селектина после лечения статистически значимо между группами 1 и 2, так как $p = 0,065$ и близко к $0,05$. По критерию Манна-Уитни отличие не является статистически значимым.

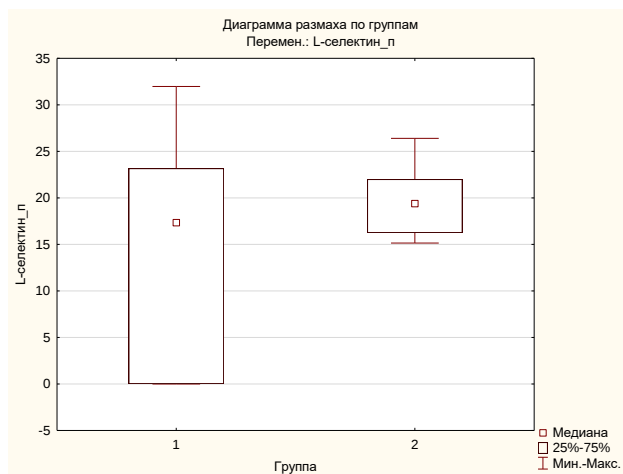


Рисунок 76 – Диаграмма размаха уровня L-селектина в клинических группах

Представленные изменения в процессе лечения по группам иммуновоспалительных показателей на Рисунках 77-78 демонстрируют выраженные отличия в показателях уровня L-селектина и его статистически достоверное снижение после лечения в обеих группах, а также изменения уровней неоптерина и ИЛ-6.

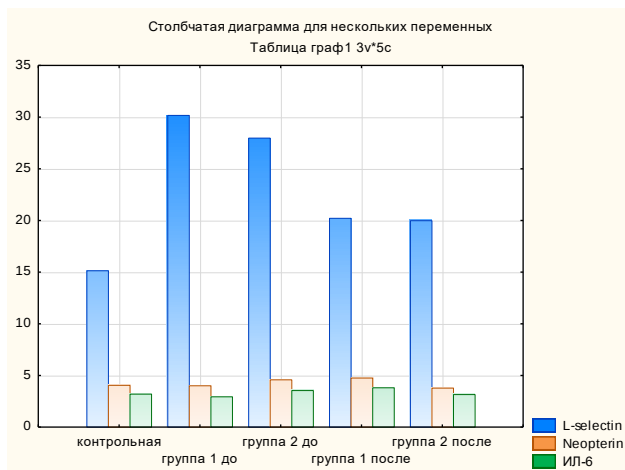


Рисунок 77 – Изменение иммуно-воспалительных показателей в клинических группах

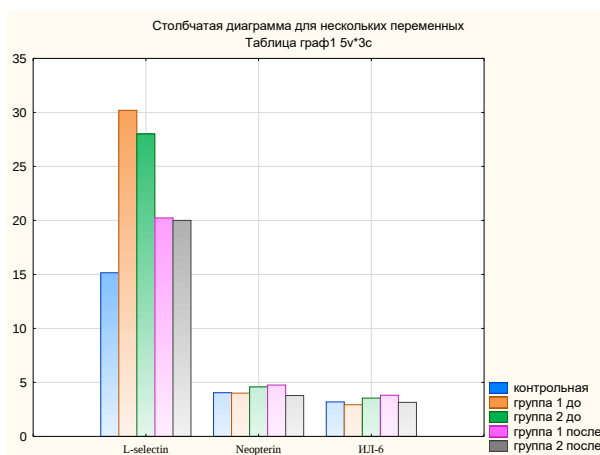


Рисунок 78 – Показатели L-селектина, ИЛ-6 и неоптерина по группам

Таким образом, в результате лечения мы видим достоверное изменение уровня L-селектина, показателей ИР по УЗИ: в правой и левой маточных артериях, в радиальной, базальной и аркуатной артериях, а также уменьшение индекса Хатля и толщины «переходной зоны» по данным МРТ. Наряду с этим нами выявлены достоверные изменения клинической картины аденомиоза: проявления дисменореи, диспареунии, интенсивности тазовой боли, не связанной с менструацией, статистически достоверно уменьшились.

Анализируя полученные результаты мы посчитали интересным с научной точки зрения выяснить наличие корреляционных связей между показателями экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в ядрах клеток стромы и желез эндометрия и данными ультразвукового исследования (индексы резистентности маточных сосудов) и др.

До лечения проведенный канонический анализ между ЭР и ПР в сравнении с ИР маточных артерий, показал умеренную корреляцию, $R=0,40205$. Также вычислена умеренная корреляция между ИР аркуатной артерии и ПР железы, $R=0,29$.

Канонический анализ показателей экспрессии ЭР и ПР клеток стромы и желез полученных до лечения с ИР маточных артерий, полученными после лечения (п/л) в 1 и 2 группах, выявил умеренную корреляцию: $R=0,564$. Вычислены умеренные корреляции между ЭР стромы и ИР правой маточной артерии п/л ($R= -0,35$); между ЭР железы и ИР радиальной артерии п/л ($R=0,25$); между ПР стромы и ИР базальной артерии п/л ($R= -0,28$). Таким образом, мы можем по величине ИР в маточных сосудах, полученных после лечения и перед проведением ЭКО, предположить возможные изменения в показателях прогестероновых и эстрогеновых рецепторов без проведения пайпель-биопсии. Естественно, это снижает не только экономические затраты (отсутствует проведение гистероскопии, пайпель-биопсии и т.д.), но и не травмирует готовый к переносу эмбриона эндометрий у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием.

Мы провели сравнительный анализ показателей ИР маточных артерий 1 и 2 групп после лечения в сравнении с показателями ИР здоровых пациенток (3 группа), данные представлены в Таблице 25.

Таблица 25 - Сравнительный анализ показателей ИР до и после лечения с ИР группы контроля

Показатели	1 группа n=26		2 группа n=23		3 группа n=25
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	Исходные данные
ИР ПМА	$1,02 \pm 0,107$ [0,79-1,21]	$0,7 \pm 0,08^{*}$ [0,57-0,89]	$0,97 \pm 0,14$ [0,6-1,23]	$0,80 \pm 0,10^{*}$ [0,64-0,98]	$0,51 \pm 0,03$ [0,47-0,55]
ИР ЛМА	$0,92 \pm 0,091$ [0,78-1,1]	$0,75 \pm 0,08^{*}$ [0,59-0,90]	$1,05 \pm 0,22$ [0,88-1,97]	$0,76 \pm 0,12^{*}$ [0,56-0,96]	$0,57 \pm 0,02$ [0,53-0,6]

ИР АА	0,99±0,116 [0,79-1,23]	0,75±0,07^ [0,58-0,86]	1,01±0,07 [0,89-1,21]	0,84±0,08^* [0,68-0,99]	0,65±0,02 [0,62-0,68]
ИР РА	0,79±0,094 [0,65-0,98]	0,67±0,08^ [0,54-0,83]	1,12±1,89 [0,58-0,94]	0,69±0,07^ [0,56-0,82]	0,67±0,03 [0,62-0,72]
ИР БА	1,06±0,056 [0,55-0,87]	0,64±0,06^ [0,57-0,81]	0,76±0,12 [0,58-1,02]	0,70±0,09^ [0,56-0,88]	0,55±0,02 [0,51-0,59]
Индекс Хатля	205,46±9,651 [181,0-221,0]	177,81±11,42^* [147,0-194,0]	204,35±13,87 [177,0-231,0]	183,09±9,38^* [167,0-201,0]	110,84±6,36 [99,0-121,0]

Примечание: * - достоверность отличий от контроля; ^ - достоверность отличий от исходного уровня (до лечения)

Оказалось, что если до лечения имеется статистически достоверная разница между 1-3 и 2-3 группами по всем показателям, то после проведенной терапии при сравнении полученных результатов с контролем, выявлена следующая тенденция: индексы резистентности радиальной и базальной артерий после лечения в обеих группах не имели статистически достоверной разницы с группой контроля (3 группа). Не выявлено достоверной статистической разницы после лечения между ИР левой маточной артерии во 2-ой группе и в 1-ой группе в показаниях ИР аркуатной артерии.

Учитывая тот факт, что для имплантации и последующего вынашивания беременности наиболее важным является состояние базальных артерий, то произошедшая их нормализация (отсутствие достоверной разницы между 1-3 и 2-3 группами) будет способствовать успешному проведению ЭКО, имплантации и вынашиванию беременности.

4.2. ЭКО у пациенток с аденомиозом после лечения

ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» министерства здравоохранения Краснодарского края выполнялись процедуры ЭКО за счет средств краевого бюджета и ОМС, что, несомненно, повышает ответственность врачей за проводимые протоколы и способствует научному поиску во многих областях репродукции, в том числе и в области аденомиоз-ассоциированного бесплодия. За период с 2013 по 2015 гг

пролечено 2109 пациенток: в 2013 году 765 пациенток; в 2014 году – 618; в 2015 году 699 пациенток. Беременность наступила у 580 пациенток: у 190 (32,76%) в 2013 году; у 150 (25,87%) в 2014 году и у 240 (41,38%) пациенток в 2015 году. Из их числа пациенток с аденомиозом было 321, что составило всего за три года 55,34%.

Из общего числа пролеченных пациенток с аденомиозом в протоколах ЭКО включенных в исследование было 49 человек (15,26%). Все они были обследованы, пролечены и им проведены протоколы ВРТ в 2013-2015 гг (Таблица 26). В целом 49-ти пациенткам с аденомиоз-ассоциированным бесплодием проведено 72 цикла ВРТ. В результате чего беременность в 1 группе наступила у 19 пациенток (73,08%), во 2-ой группе у 18 пациенток (78,26%). В группе контроля (3-я) беременность наступила у 20 пациенток с (80,0%). У пациенток с аденомиозом беременность наступила всего у 75,51% (37 пациенток), в 3 группе у 80,0% (20 пациенток). Уровень наступления беременности на один перенос составил 51,4%.

Таблица 26 – Распределение пациенток по годам и частота наступления беременности в группах

Год	1 группа n=26			2 группа n=23			3 группа n=25		
	Обсле- довано	Бере- мен.	%	Обсле- довано	Бере- мен.	%	Обсле- довано	Бере- мен.	%
2013	4	3	75,0	3	3	100	9	7	77,78
2014	15	11	73,3	14	11	78,57	10	9	90,0
2015	7	5	71,43	6	4	66,67	6	4	66,67

В результате наблюдения оказалось, что некоторой части беременных, включая и группу контроля, потребовалось проведение сохраняющей терапии амбулаторно и/или в условиях стационара.

4.3. Беременность после ЭКО, родоразрешение, состояние новорожденных

Части беременных, как указано выше, потребовалось проведение сохраняющей терапии в условиях женской консультации и/или стационара (Таблица 27) в связи с возникшими осложнениями беременности. В I триместре угроза прерывания беременности была у 42,11% (8 пациенток) в 1 группе и у 72,22% (13 пациенток) во 2-ой группе.

Таблица 27 –Течение беременности и родов у пациенток клинических групп

Клинические проявления	1 группа n=26/19		2 группа n=23/18		3 группа n=25/20	
	абс	%	абс	%	абс	%
Боли внизу живота в 6-8 недель	5	26,32	5	27,78	2	10,0
Боли внизу живота+кровянистые выделения в 6-10 недель	2	10,53	4	22,22	3	15,0
Ретрохориальная гематома (УЗИ) без кровянистых выделений в 6-8 недель	1	5,26	3	16,67	0	0
Ретрохориальная гематома (УЗИ) с кровянистыми выделениями в 6-8 недель	0	0	1	5,56	0	0
Укорочение шейки матки	0	0	1	5,56	0	0

(УЗИ) менее 25 мм						
Прерывание беременности до 22 недель	1	5,26	1	5,56	0	0
Роды в сроке 22-27 недель+ 6 дней	0	0	2	11,11	3	15,0
Роды в сроке 28-36 недель+ 6 дней	4	21,05	1	5,56	2	10,0
Роды через естественные родовые пути	12	63,16	10	55,56	12	60,0
Кесарево сечение	6	31,58	7	38,89	8	40,0

Проведенный анализ полученных данных показал, что боли внизу живота в I триместре (6-8 недель беременности) в обеих клинических группах беспокоили беременных одинаково: в 1 группе они были у 26,32% и во 2-ой у 27,78%. В контрольной группе боли беспокоили только 10,0%, что в 2,6-2,7 раза реже, чем в 1 и 2 группах соответственно. Касаясь более в сочетании с кровянистыми выделениями в 6-10 недель, то чаще страдали беременные пациентки 2-ой группы (22,22%). А вот у пациенток 1 группы боль в сочетании с кровянистыми выделениями была только у 10,53%, что в 2,1 раза реже. Кроме этого, в 1 группе боли в сочетании с кровянистыми выделениями были зафиксированы реже в 1,4 раза, чем в 3 группе: 10,53% против 15,0%. Ретрохориальные гематомы с наличием кровянистых выделений или без, чаще были у пациенток 2-ой группы – у 22,22%; в 1 группе только у 5,26% (что в 4,2 раза реже) и в 3-ей группе таких пациенток вовсе не было. Укорочение шейки матки, выявленное при цервикометрии по УЗИ, было только у 1 пациентки 2-ой группы, что составило 5,26%. Надо

отметить, что данная пациентка в результате терапии доносила беременность до доношенного срока и родила самостоятельно здорового ребенка. До 22 недель произошло прерывание беременности у одной (5,26%) пациентки 1 группы и у одной (5,56%) во 2-ой группе. В 3-ей группе прерываний беременности до 22 недель не было.

Очень ранние преждевременные роды (22 недели-27 недель+6 дней) произошли у 11,11% беременных во 2-ой группе и у 15,0% в 3-ей группе. В 1 группе таких беременных не было. Благодаря проведению родов в условиях Перинатального Центра (ПЦ), всем детям были оказаны соответствующие лечебные мероприятия и все они живые в разные сроки выписаны домой.

Преждевременные роды (28 недель – 36 недель+6 дней) чаще были в 1-ой группе: 21,05%. Во 2-ой группе преждевременных родов было в 3,8 раза меньше (5,56%) и в 3-ей группе (10,0%) в 2 раза меньше, чем в 1-ой и в 1,8 раза чаще в 3 группе, чем во 2-ой группе.

У двух беременных (5,4%) в III триместре была преэклампсия легкой степени.

Анализ представленных данных позволяет нам сделать вывод, что аденомиоз влияет на вынашивание беременности (наличие ретрохориальных гематом было только у пациенток с аденомиозом; преждевременные роды чаще были у пациенток с аденомиозом и так далее), но проведение перед протоколом ЭКО прегравидарной терапии, направленной на коррекцию патогенетических механизмов заболевания, привело к результатам, приближающимся к общепопуляционным и характерным для пациенток без аденомиоза.

Оказалось, что 35,14% (13 беременных из 37 в 1 и 2 группах) были прооперированы в родах путем кесарева сечения. А 59,46% (22 беременные из 37 1 и 2 групп) рожали самостоятельно. Преждевременные роды среди пациенток с аденомиозом были у 13,51% (5 беременных) и очень ранние преждевременные роды у 11,11% (2 беременные из 2-ой группы). При этом в 3-ей группе частота очень ранних преждевременных родов была в 1,4 раза

выше (15,0% против 11,11%), преждевременные роды были у 10,0% пациенток 3-ей группы, что в сравнении с пациентками с аденомиозом в 1,3 раза ниже (13,51%). Самостоятельные роды практически не различались в группе контроля (60,0%) и у пациенток с аденомиозом (59,46%). А частота кесарева сечения у пациенток с аденомиозом была в 2,3 раза выше (35,14% против 15,0%). Осложнений после родов выявлено не было.

Рождение детей и оценка их по шкале АПГАР определяет как протекала беременность и родоразрешение. В группах особых различий нами не выявлено: оценка по шкале АПГАР в 1 группе была $7,3 \pm 1,2$ балла, во 2-ой группе $7,6 \pm 1,3$ балла и в 3 группе $7,8 \pm 1,6$ балла. Уровень живорождения на один перенос эмбриона составил 48,6%.

Важный вопрос на сегодняшний день – это реабилитация пациенток с аденомиозом после родов. Всем пациенткам клинических групп назначался гестагенный контрацептив (содержащий 75 мкг дезогестрела) в непрерывном режиме через 56 дней после родов или кесарева сечения. Наблюдения показали, что из 49 пациенток продолжают использовать гестагенный пероральный контрацептив 38,78% (19 пациенток), используют с целью контрацепции левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему 32,65% (16 пациенток). Отказ от долгосрочной контрацепции после окончания кормления грудью был у 28,57% (14 пациенток), что привело к возобновлению тазовых болей у 6 из 14 пациенток в течение полугода (42,86%) и потребовало назначения или гестагенов в длительном режиме, или а-ГнРГ. У 8 пациенток из 14 (57,14%) рецидива не наблюдалось в течение года после родов. Вопрос контрацепции всех этих пациенток на момент исследования не волновал.

С целью получения более достоверных данных о необходимости проведения прегравидарного лечения аденомиоза, нами было изучены течение беременности у 15 пациенток с аденомиозом, которым не проводилась выше обозначенная терапия перед проведением ЭКО. Оказалось, что из 15 пациенток, в I триместре угроза прерывания беременности была у

73,33% (11 беременных), прервалась беременность в I триместре у 5-ти пациенток, что составило 33,33%. Очень ранние преждевременные роды были у 3-х беременных (20,0%), преждевременные роды у 7 пациенток (46,67%). Родоразрешены беременные в подавляющем числе случаев были путем операции кесарева сечения – 80,0% (12 пациенток). Во время течения беременности в III триместре преэклампсия легкой степени была у 6 беременных (40,0%).

Выработанный в результате проведенных исследований алгоритм ведения пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием изображен на Рисунке 79.

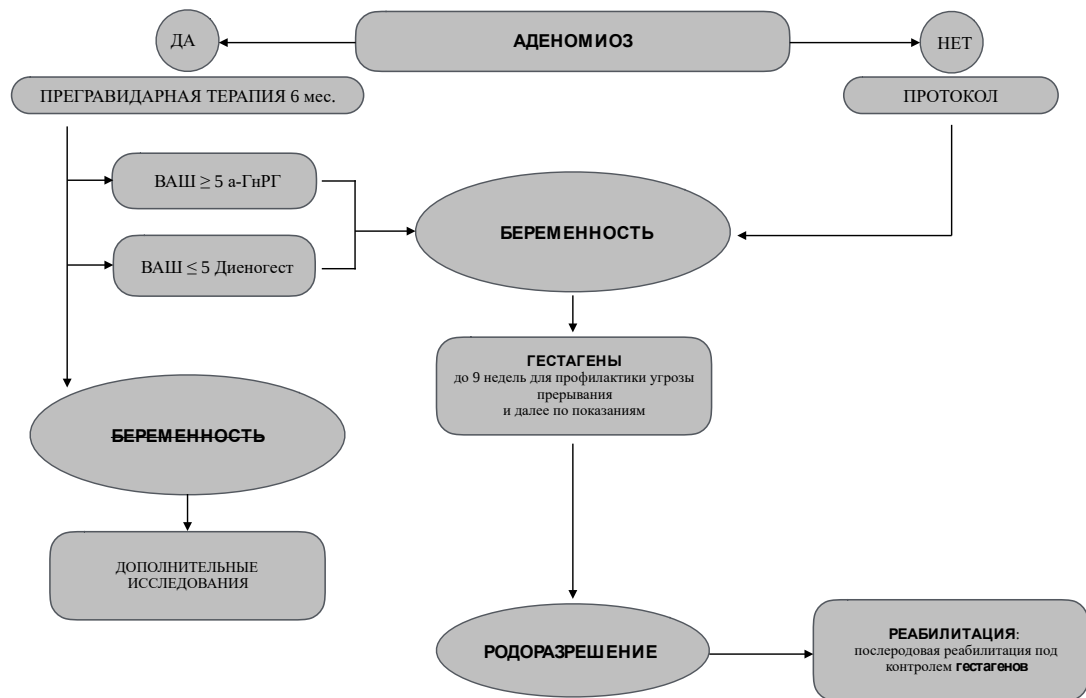


Рисунок 79 – Алгоритм ведения пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ состояния репродуктивного здоровья 247 пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием показал, что у 70,0% страдали генитальным эндометриозом и/или аденомиозом родственники первой линии. Средний возраст проинтервьюированных был $31,7 \pm 3,2$ года, у обследованных преобладало первичное бесплодие над вторичным: 66,8% и 33,2% соответственно. У 28,7% отмечено раннее наступление менструаций, а средний возраст менархе составил $11,4 \pm 2,3$ года. Из числа обследованных только 2 пациентки имели ИМТ более $30,0 \text{ кг/м}^2$ и он не превышал $30,4 \text{ кг/м}^2$. Состояние гипоксии в родах имели 45,7% пациенток, что по данным Л.Ю. Карахалис (2007) приводит к нарушениям репродуктивного здоровья. В период становления менструальной функции 80,2% обследованных перенесли ОРВИ; 38,5% коревую краснуху; ветряная оспа, эпидпаротит и корь были соответственно у 10,9%-2,0%-12,6%. Среди соматической патологии на первом месте были заболевания ЖКТ (47,4%), на втором эндокринопатии (39,0%) и на третьем заболевания ССС (10,9%). В работе F. Parazzini et al. (2017) показано, что имеется доказанная связь между эндометриозом и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [165]. Нами впервые выявлена связь аденомиоза и заболеваний ЖКТ у российской популяции.

Среди нарушений менструального цикла на первом месте была дисменорея (82,6%), что совпадает с исследованиями М.Р. Оразова (2014), М.М. Дамирова и соавт. (2005), затем по частоте идут обильные менструации (79,8%), пред- и постменструальные кровомазания беспокоили 53,4%, диспареуния была у 42,1% и тазовые боли, не связанные с менструацией, у 27,1%, что соответствует целому ряду исследований [144, 261].

Беременности у опрошенных были в 33,2% случаев. У 43,9% в анамнезе были прерывания беременности. Отсутствовала беременность у 66,8%. Контрацептивный анамнез 156 пациенток (63,2%) представлен

следующим образом: КОК использовали 62,8%; презервативы 32,7% и календарный метод 4,5%.

После проведения опроса, для исследования было отобрано 49 пациенток (19,8%) с классической клиникой аденомиоза, которые были поделены на две группы в зависимости от интенсивности болевого синдрома: 1 группу составили 26 пациенток (35,1%) и 2 группу 23 пациентки (31,1%). Контрольную (3-ю) группу составили 25 пациенток (33,8%), которым ЭКО проводилось по поводу мужского фактора бесплодия.

В клинических группах преобладало первичное бесплодие: в 1 группе оно было у 53,85%; во 2-ой группе у 65,22%. Таким образом, мы можем сказать, что возникновение аденомиоза не связано напрямую с какими-либо внутриматочными процедурами, родами. Аденомиоз может развиваться у молодых женщин, оказывая большое влияние на репродукцию, что совпадает с мнением B.F. Barrier et al. (2004) и др., которые считают, что он может развиваться в раннем репродуктивном возрасте и даже у подростков [100, 232, 262, 276, 296]. Длительность первичного бесплодия составила в 1 группе $5,47 \pm 3,56$ года; во 2-ой группе $6,53 \pm 3,16$ года; в 3-ей $5,08 \pm 1,51$ года. Длительность вторичного бесплодия в 1 группе было $5,08 \pm 1,51$ года; во 2-ой группе $9,0 \pm 5,76$ лет и в 3-ей группе $4,46 \pm 2,18$ года. Длительность бесплодия характеризует те затруднения, которые возникают при постановке диагноза аденомиоз и выборе тактики ведения пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, на что указывают и другие авторы [85, 99, 283]. При этом, учитывая, что аденомиоз осложняет протоколы ЭКО, есть смысл проводить скрининг на его наличие перед программой ВРТ.

Оказалось, что частота перенесенных инфекционных заболеваний в группах 1 и 2 выше, чем в контрольной группе. Так количество диагнозов на одну пациентку в 1 группе составило 1,69; во 2-ой - 2,22. Это на 43,2% выше в 1-ой группе, чем в 3-ей и на 56,76% во 2-ой группе выше, чем в 3-ей. Перенесенные в период становления менструального цикла инфекционные заболевания привели к нарушениям в репродуктивной системе, в том числе,

по-видимому, и к возникновению аденомиоза. Влияние перенесенных инфекционных заболеваний в период менархе на репродуктивное здоровье описано в работах Л.Ю. Карахалис (2007) и нашло подтверждение в наших исследованиях.

Нами не выявлено разницы в возрасте начала менархе в группах: в среднем они начинались в 13 лет у всех обследованных. Во всех группах самая ранняя менструация приходилась на возраст 11 лет, а самое позднее начало было во 2-ой группе в 18 лет. Длительность менструации в среднем была 5 дней: от 3 до 7 дней во всех группах, а длительность менструального цикла (МЦ) составила 29 дней: от 25 до 39 дней. Таким образом, отличий в возрасте начала менструаций, ее длительности и длительности МЦ у обследованных нами пациенток не выявлено. И у страдающих аденомиозом, и в контрольной группе характеристики менструального цикла схожи. При этом не выявлено статистически достоверной разницы в длительности МЦ между группами.

Клинические проявления аденомиоза характеризовались в 1-ой и во 2-ой группах 100% дисменореей и 100% диспареунией. Тазовая боль, не связанная с менструацией, в 1-ой группе была у 92,3% и во 2-ой у 95,7%, даже в контрольной группе у 8,0% она присутствовала. Обильные менструации были в 1 группе у 46,15%, во 2-ой у 73,91% и в 3-ей у 4%. Если между группами не выявлены достоверные различия в интенсивности дисменореи в баллах ($5,65 \pm 0,85$ против $5,13 \pm 1,42$, $p > 0,05$), то относительно диспареунии выявлена статистически достоверная разница ($1,77 \pm 1,8$ балла в 1 группе и $4,78 \pm 1,44$ балла во 2-ой группе), при $p < 0,05$. Кроме этого имеется достоверная разница в проявлении тазовой боли, не связанной с менструацией, между 1 и 2 группами: $2,27 \pm 1,31$ балла и $3,61 \pm 1,47$ балла соответственно, при $p < 0,05$, а в 3 группе $1,67 \pm 0,58$ балла, что также имеет статистически достоверную разницу между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,01$). При проведении канонического анализа выявлена умеренная положительная взаимосвязь между тазовой болью вне менструации и диспареунией

($R=0,532$). Таким образом, чем сильнее тазовая боль, тем более выражена диспареуния.

Нами получены данные УЗИ размеров матки: между группами не выявлено статистически достоверной разницы ни в продольном, ни в поперечном, ни в передне-заднем размерах матки. Не выявлено также статистически значимых отклонений между группами исследования в объеме яичников, количестве и диаметре фолликулов, толщине эндометрия. Единственным критерием наличия УЗИ-признаков аденомиоза была зафиксированная диффузная неоднородность миометрия в 1-ой и 2-ой группах, которая отсутствовала в 3-ей группе (контрольной). Кроме этого имелись эхопозитивные включения в миометрии, они не имели акустическую тень, а плотность их была повышенной. Гетерогенные структуры, смотрящиеся как «ячеистость» миометрия, определялись практически у всех пациенток 1-ой и 2-ой групп в лютеиновую фазу менструального цикла. Однако надо помнить, что аденомиоз у 12-25% может быть УЗИ-негативным [30]. Чего нельзя сказать об индексах резистентности (ИР). Выявлена статистически достоверная разница между 1-3 и 2-3 группами в величине индексов резистентности маточных сосудов: ИР правой маточной артерии в 1 группе $1,02 \pm 0,107$ и во 2-ой $1,02 \pm 0,107$ против $0,51 \pm 0,03$ в 3-ей ($p < 0,001$); ИР левой маточной артерии в 1 группе $0,92 \pm 0,091$ и во 2-ой $0,92 \pm 0,091$ против $0,57 \pm 0,02$ в 3-ей ($p < 0,001$); ИР аркуатной артерии в 1 группе $0,99 \pm 0,116$ и во 2-ой $1,01 \pm 0,07$ против $0,65 \pm 0,02$ в 3-ей ($p < 0,0001$), ИР радиальной артерии в 1 группе $0,79 \pm 0,094$ и во 2-ой $1,12 \pm 1,89$ против $0,67 \pm 0,03$ в 3-ей, $p < 0,0001$ и ИР базальной артерии в 1 группе $1,06 \pm 0,056$ и во 2-ой $0,76 \pm 0,12$ против $0,55 \pm 0,02$ в 3-ей, $p < 0,0001$. Выявленная статистически достоверная разница в ультразвуковых маркерах позволяет использовать ИР маточных сосудов, индекс Хатля для контроля за проводимой терапией. Обращает на себя внимание, что показатели некоторых ИР, в частности ИР правой и левой маточных артерий, полученные нами, несколько отличаются от данных литературы [45, 46]. Мы считаем, что полученные нами приоритетные

величины индексов резистентности правой и левой маточных артерий, характерные для обследуемой популяции пациенток с подтвержденным дополнительными методами исследования диагнозом бесплодие на фоне аденомиоза, являются определяющими для использования их в дальнейшем при обследовании и лечении пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием. Выявлены также статистически достоверные различия в группах 1-3 и 2-3 в величине индекса Хатля: в 1 –ой группе $205,46 \pm 9,651$ и во 2-ой $204,35 \pm 13,87$ против $110,84 \pm 6,36$ в 3-ей группе (p^{1-3} и $^{2-3} < 0,0001$), который по данным литературы [14, 66, 69, 78, 267] характеризует тяжесть аденомиоза. А вот у страдающих аденомиозом (группы 1 и 2) индекс Хатля не отличался и был сравним друг с другом ($p > 0,05$). Мы считаем, что на сегодняшний день не решен вопрос о включении в протокол УЗИ определения индекса Хатля, как достоверного, доступного, не инвазивного метода диагностики аденомиоза.

Интересные научные данные получены при анализе толщины «переходной зоны». Само это понятие подразумевает расстояние между эндо- и миометрием [Junctional Zone (JZ)], отличаясь и структурно, и функционально от миометрия, но при этом имея общие черты с ним по данным МРТ. В норме ее толщина составляет 5 мм и менее. Физиологически отмечается ее увеличение до 8 мм с возрастом. При этом выявлено, что прием препаратов, направленных на коррекцию аденомиоза и наступившая менопауза, способствуют уменьшению толщины JZ [224, 281, 284, 297]. Сегодня определены даже корреляционные связи между утолщением JZ по данным МРТ и перитонеальным эндометриозом [95]. Утолщение «переходной зоны» часто обнаруживают у молодых женщин, которые имеют симптоматику, схожую с аденомиозом [95]. Толщина JZ сегодня рассматривается как надежный прогностический признак аденомиоза II-IV степени и прогностический фактор гистологически подтвержденного аденомиоза [95, 224, 284]. Для нас, проводящих подготовку к ЭКО у пациенток с аденомиозом, особенно важным является тот факт, что частота

неудач имплантации составляет 96,8% у пациенток, которые имели JZ более 7 мм [97, 286]. Кроме этого, утолщение «переходной зоны» миометрия отрицательно влияет на имплантацию эмбриона при проведении ЭКО и повышает частоту самопроизвольного прерывания беременности. Ряд авторов связывают это с нарушением кровообращения в области nidации плодного яйца, что приводит в последующем к формированию «дефектной», более глубокой плацентации [270, 273]. Кроме этого, аденомиоз увеличивает частоту преждевременных родов, способствует рождению маловесных детей [94, 162, 245, 246], по всей видимости в результате неадекватной плацентации, когда и повышенный ИР базальной артерии, и увеличенная толщина «переходной зоны» способствуют нарушению структуры пацентарной площадки.

Нами выявлена статистически достоверная разница в толщине «переходной зоны» между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,001$): в 1 группе $JZ = 12,97 \pm 0,72$; во 2-ой $13,7 \pm 0,52$ и в 3-ей $3,6 \pm 1,12$, при $p^{1-2} > 0,05$. Следовательно, анализ изменения толщины «переходной зоны» также может быть использован во время терапии при подготовке к ЭКО у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием. Выявлено повышение на 5,3% толщины JZ во 2-ой группе в сравнении с 1-ой: при этом во 2-ой группе была более выражена диспареуния и тазовая боль вне менструации. Это можно вполне объяснить тем, что чем больше толщина «переходной зоны» - тем более выражена и тазовая боль вне менструации и диспареуния, что подтверждается и более высокими баллами по ВАШ во 2-ой группе при диспареунии ($1,77 \pm 1,8$ в 1-ой группе и $4,78 \pm 1,44$ во 2-ой, $p < 0,05$) и тазовой боли вне менструации ($2,27 \pm 1,31$ в 1-ой группе и $3,61 \pm 1,47$ во 2-ой, $p < 0,05$).

Таким образом, по сравнению со здоровыми, при аденомиозе имеется увеличенная толщина «переходной зоны», повышенный индекс Хатля и повышенные индексы резистентности сосудов матки, что может помочь ориентироваться на эти данные при постановке диагноза аденомиоз и при проведении прегравидарного лечения перед процедурой ЭКО.

Нами выявлена частота дополнительных гистероскопических признаков: темно-красные участки эндометрия в 1-ой группе были визуализированы у 53,8% и во 2-ой у 56,5%; дефекты эндометрия у 13,9% во 2-ой группе; гиперваскуляризация у 65,4% в 1-ой группе и у 91,3% во 2-ой; расширенные сосуды у 19,2% в 1-ой группе и у 78,3% во 2-ой. Если ассоциировать эти гистероскопические признаки аденомиоза с признаками, описанными в классификации В.Г. Бреусенко и соавт. (1997), то по формуле подсчета чувствительности ($Se = TP/D \times 100\%$, где TP – истинно положительные результаты; D – количество всех заболевших) высокой оказалась чувствительность при гиперваскуляризации: в 1-ой группе 65,38% и во 2-ой 91,3%, а для всех обследованных больных с аденомиозом она составила 77,55%. Чувствительность определения темно-красных участков эндометрия в 1 группе была 53,84% и во 2-ой 56,52%, а среди всех обследованных больных составила 55,1%. Аналогично и гистероскопическая картина расширенных сосудов: 19,23% в 1-ой группе и 56,52% во 2-ой, а для всех обследованных пациенток с аденомиозом чувствительность данного признака составила 46,94%. При этом специфичность метода составила 100% при проведении гистероскопии: ни у одной здоровой пациентки не были найдены данные гистероскопические критерии. Если оценивать гистероскопические критерии, предложенные В.Г. Бреусенко и соавт. (1997), то чувствительность наличия при гистероскопии эндометриoidных глазков, кровоточащих и не кровоточащих, составляет 100% в 1 группе и 69,57% во 2-ой, а среди всех больных с аденомиозом - 85,71%. Чувствительность других описанных признаков, таких как неровный рельеф, составляет 24,49%; поперечные, продольные хребты - 30,61%. Таким образом, рационально включение в гистероскопическую классификацию описательной картины гиперваскуляризации (чувствительность 77,55%), определения темно-красных участков эндометрия (чувствительность 55,1%). Специфичность предлагаемых гистероскопических картин составила 100%. Исследования Левитиной Е.И. (2007) [34] показали, что постановка диагноза аденомиоз

повышается при использовании гистероскопии, чувствительность и специфичность данного метода составляет 40% и 32% соответственно. В исследованиях Г.М. Савельевой и соавт. (1999), Л.М. Каппушевой (2000) показано, что диагностическая ценность гистероскопии колеблется от 30 до 92%, а гистероскопические признаки зависят от его формы и выраженности.

Рассматривая аденомиоз как длительно текущее заболевание, требующее курации на всем протяжении жизни пациентки, нам показалось интересным обратить внимание на показатели общего анализа крови. Оказалось, что имеется статистически достоверная разница между больными и здоровыми в показателях лейкоцитов, что подчеркивает хроническое течение процесса, приводящее к изменению иммунологического статуса. Известно, что лейкоциты периферической крови являются источником цитокинов, особенно ИЛ-6, кроме этого лейкоциты идентифицируют с bcl-2, а совокупность ИЛ-6 с ПР способствует повышению уровня ЭР [186, 265, 293], таким образом, определение лейкоцитов периферической крови может показать не только уровень ИЛ-6, но и тенденции в изменении ЭР. Определение лейкоцитов периферической крови возможно использовать в качестве критерия эффективности проводимой терапии, оценки прогноза течения заболевания [42, 52]. Кроме этого выявлены отличия между группами в уровне АЛТ и глюкозы, хотя эти показатели и были в пределах нормы. Учитывая тот факт, что АЛТ выступает как катализатор для обратимых переносов аланина, который в тканях быстро превращается в глюкозу, возможно участие трансаминаз в процессах формирования инсулинорезистентности. Кроме этого аланин укрепляет иммунную систему, способствует выработке лимфоцитов, концентрируясь в печени, что показано в эксперименте [19].

Учитывая тот факт, что все пациентки готовились к ЭКО и последующему вынашиванию беременности, нам показалось интересным изучить у них уровень гомоцистеина. Гомоцистеин является маркером недостаточности фолиевой кислоты, а его избыток ведет к повреждению

внутренней поверхности сосудов, при этом повышается риск тромбозов. При гипергомоцистеинемии происходит повышение агрегации тромбоцитов, что ведет к целому ряду осложнений, в том числе и во время беременности. Одной из главных причин гипергомоцистеинемии является патология ЖКТ. У пациенток с аденомиозом именно заболевания ЖКТ стоят на 1 месте, составляя в группах обследования 42,31% (1 группа) и 34,78% (2 группа) [27, 62, 123, 223]. Повышенный уровень гомоцистеина ведет к повреждению клетки, что вместе с относительным повышением уровня АЛТ (синтезируется внутриклеточно, органной специфичностью не обладает) может оказывать повреждающее действие не только на эндотелий сосудов, но и приводить к активации системы свертывания крови, увеличивать агрегационную активность тромбоцитов и вести к повышению уровня холестерина.

В нашем исследовании между группами достоверной разницы в уровне гомоцистеина выявлено не было, следовательно наличие аденомиоза не является фактором повышения гомоцистеина. Однако средние показатели уровня гомоцистеина в 1 группе были выше нормы - $12,25 \pm 6,811$ мкмоль/л [3,7-35,0], при нормальных его значениях 5-12 мкмоль/л в репродуктивном возрасте. Во 2 группе при разбросе показателей гомоцистеина от 3,9 до 16,3 мкмоль/л также имелись пациентки с повышенным уровнем гомоцистеина, как и в 3-ей группе [4,0-17,6]. Учитывая связь гипергомоцистеинемии с сосудистыми тромбозами и тромбо-ассоциированными состояниями [61, 79, 185, 238], перед проведением гормонотерапии как с лечебной целью, так и в циклах ЭКО, необходимо определять уровень гомоцистеина и проводить гормонотерапию на фоне фолатной поддержки.

Для изучения яичникового резерва нами определялись уровни ФСГ, АМГ и ЛГ: статистически значимых отличий в группах исследования нами выявлено не было. Проведенные исследования в основном затрагивают состояние яичникового резерва после проведения хирургических операций по поводу эндометриоза [151, 248, 252], поэтому и исследования,

проведенные нами, не затрагивающие состояния после хирургической коррекции, отражают истинное состояние яичникового резерва при аденомиозе.

Непосредственное изучение иммунно-воспалительных комплексов у исследуемых пациенток показало: уровень неоптерина и провоспалительного цитокина ИЛ-6 в 1 группе в 1,2 раза ниже, чем во 2-ой клинической группе. При этом во 2-ой группе сывороточная концентрация неоптерина и ИЛ-6 находилась в пределах показателей здоровых пациенток (3 группа) репродуктивного возраста. В отличие от этих показателей, уровень L-селектина достоверно отличался в 1 ($30,203 \pm 6,497$ пкг/мл) и 2 ($28,06 \pm 6,412$) группах от показателей 3 ($15,156 \pm 4,732$) группы при $p < 0,001$. Достоверная разница продемонстрирована и в распределении показателей L-селектина по группам: в 1-ой группе количество больных распределено примерно равномерно в диапазоне от 20 до 40 пкг/мл; во 2-ой группе преобладают пациенты в диапазоне от 25 до 30 пкг/мл; в 3-ей группе (контроль) от 15 до 20 пкг/мл. Учитывая, что по данным исследователей [12] низкое содержание L-селектина способствует большей вероятности наступления беременности, нашей задачей явилось изменение уровня данного показателя и приближение его к контрольным цифрам (3 группа).

Относительно неоптерина распределение по группам было следующее: в 1-ой группе от 3 до 4 пкг/мл; во 2-ой - от 4 до 5 пкг/мл; в 3-ей группе преобладали пациентки с уровнем значения от 4 до 5 пкг/мл. Уровень ИЛ-6: в 1-ой группе значения показателя были в диапазоне от 3 до 3,5 пкг/мл; во 2-ой от 3,5 до 4 пкг/мл и в 3-ей группе диапазон ИЛ-6 составил от 3 до 3,5 пкг/мл.

Таким образом, из определяемых иммунно-воспалительных маркеров, наиболее значимым, согласно полученным нами данным, является L-селектин. Медиана размаха уровня L-селектина (Рисунок 35) в 3 группе (контроль) расположена значительно ниже медиан показателя в 1-ой и во 2-ой группах, медианы которых расположены примерно на одном уровне, при

этом разброс показателей L-селектина во 2-ой группе несколько выше. Разница в уровне L-селектина между группами пациенток с аденомиозом (1 и 2 группы) и 3 группой (контроль) практически составляет 2 раза. Данные В.А. Бурлева и соавт. (2013) показывают, что наступление беременности произошло у тех пациенток в программах ЭКО/ИКСИ, где уровень L-селектина был достоверно ниже. Поэтому, понимание взаимосвязи изменения показателей L-селектина на фоне проводимой прегравидарной терапии аденомиоза будет способствовать пониманию некоторых механизмов патогенеза аденомиоза и прогнозировать результаты лечения бесплодия.

Учитывая цель и поставленные задачи, проведено морфологическое исследование пайпель-биоптатов, полученных на 19-23 дни менструального цикла. У пациенток 1-ой группы секреторный эндометрий был диагностирован в 1,3 раза чаще, чем во 2-ой группе: 73,1% и 56,5% соответственно. Проллиферативный наоборот: чаще в 2,5 раза во 2-ой группе, чем в 1-ой (39,1% против 15,4%). В 1-ой группе у 50,0% с пролиферативным эндометрием выявляли полипы эндометрия. Во 2-ой группе таких пациенток было 33,3% (в 1,5 раза меньше). В 1-ой группе сочетание полипа и секреторного эндометрия было у 21,1%. Во 2-ой группе секреторный эндометрий и полип эндометрия выявлен у 15,4%, что в 1,4 раза реже. В 1,2 раза реже достигалась средняя стадия фазы секреции из числа пациенток с определенной секреторной фазой по группам: 73,7% в 1-ой группе и 61,5% во 2-ой. Таким образом, необходимый для имплантации секреторный эндометрий средней фазы чаще был у пациенток 1 группы, которые имели менее выраженные клинические проявления аденомиоза, определяемые при помощи ВАШ. Кроме этого, у пациенток 1 группы реже (в 3,1 раза) при гистероскопии были обнаружены поперечные, продольные хребты, характерные для второй стадии распространения аденомиоза по классификации В.Г. Бреусенко и соавт. (1997) и в 4 раза реже расширенные сосуды, которые не вошли в гистероскопическую классификацию В.Г.

Бреусенко и соавт. (1997), но по нашим данным встречаются практически у 80% пациенток с аденомиозом. Вероятно, что именно высокая частота пролиферативного эндометрия поддерживает объем кровотечения во время менструации, чему способствует и повышенный уровень молекул адгезии, а в 1-ой группе в 1,6 раза реже были обильные менструации, чем во 2-ой: 46,15% и 73,91% соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что среди пациенток 3-ей группы у 84,0% эндометрий был секреторным и у всех (100%) достиг средней стадии фазы секреции. Таким образом, у пациенток 1-ой группы секреторный эндометрий средней стадии фазы секреции был диагностирован на 12,3% реже, чем у здоровых и на 26,8% реже во 2-ой группе, чем в 3-ей.

В этой связи, если провести параллели между данными патоморфологического исследования и данными клиники и лабораторного обследования, а также визуализационного исследования, можно заметить следующее: если дисменорея и диспареуния беспокоили 100% обследованных 1 и 2 групп, то тазовая боль вне менструации была на 3,4% чаще у пациенток 2-ой группы. Ее интенсивность по ВАШ была в 1-ой группе $2,27 \pm 1,31$ [0-4,0] балла и во 2-й группе $3,61 \pm 1,47$ [0-6,0] балла, а в контрольной (3-ей) группе $1,67 \pm 0,58$ [1,0-2,0]. Это соответствует тому, что в 1-ой группе на 16,6% чаще был выявлен секреторный эндометрий, что коррелирует с нормальным МЦ и в 1,2 раза чаще достигалась средняя стадия фазы секреции. Выраженность симптоматики по дисменорее между 1 и 2 группами не имела статистической разницы: согласно ВАШ показатель выраженности дисменореи в баллах в 1-ой группе был $5,65 \pm 0,85$ [4,0-7,0] и во 2-ой группе $5,13 \pm 1,42$ [3,0-8,0] ($p > 0,05$). Проявления тяжести диспареунии по ВАШ имели статистическую разницу между 1 и 2 группами: $1,77 \pm 1,8$ [0-5,0] в 1 группе и $4,78 \pm 1,44$ [5,0-8,0] во 2-ой, $p < 0,05$. Кроме этого в 1-ой группе в 1,6 раза реже были обильные менструации: 46,15% и 73,91% соответственно. По данным морфометрии среди пациенток 1 группы в 2,5 раза реже, чем во 2-ой группе (15,4% и 39,1% соответственно) был выявлен

пролиферативный эндометрий, который способствует обильным менструациям. При этом в 3-ей группе частота обильных менструаций существенно отличается от 1 и 2 групп ($p < 0,001$), а между 1 и 2 группами также имеется существенная разница ($p < 0,05$).

Визуализационные методы (определение ИР маточных артерий, индекс Хатля, толщина «переходной зоны») не имели достоверной разницы между 1 и 2 группами, а относительно 3 группы разница была по всем показателям статистически достоверной ($p < 0,05$).

По гистероскопической картине гиперваскуляризация (избыточное формирование новых кровеносных сосудов внутри ткани – капилляров), которая в 1,4 раза чаще встречается среди пациенток 2 группы совпадает с более частым наличием при морфологическом анализе во 2 группе пролиферативного эндометрия (в 2,5 раза чаще во 2-ой группе, чем в 1-ой). Аналогично в 4 раза чаще во 2-ой группе визуализируются расширенные сосуды, что также характерно для пролиферативных изменений эндометрия. По всей видимости, нарушение распределения сосудов связано с аденомиозом, как и наличие кистозных участков [188, 233]. По всей видимости, именно повышенное кровоснабжение эндометрия или неустановленные системные факторы (возможно повышенный уровень L-селектина - молекул адгезии), способствуют прогрессированию аденомиоза и изменению морфологической структуры эндометрия.

Анализ результатов ИГХ показал, что выявлены статистически достоверные отличия в показателях между 1-3 и 2-3 группами ($p < 0,001$) между ЭР ядер клеток стромы и ЭР ядер клеток желез, ПР ядер клеток стромы и ПР ядер клеток желез, а между 1-ой и 2-ой группами статистической разницы не достигнуто, как в отношении ЭР ядер клеток стромы и ЭР ядер клеток желез, так и ПР ядер клеток стромы и ПР ядер клеток желез ($p > 0,05$). Эстрогены могут играть ключевую роль в нарушении симпатической иннервации (сегодня иннервации уделяется много внимания в плане возникновения дисменореи), которая может влиять на патогенез

аденомиоза [254]. Мы получили статистически достоверную разницу в показателях величины ЭР у больных аденомиозом и у здоровых [209]. Показатели в 1 и 2 группе не отличались, как и частота дисменореи в группах (в обеих у 100%) и в отношении балльной ее оценки ($5,65 \pm 0,85$ в 1 группе и $5,13 \pm 1,42$ во 2-ой).

Проведенный нами канонический анализ показал, что между клиническими признаками аденомиоза (дисменорея, диспареуния и тазовая боль не связанная с менструацией) и показателями крови (уровень лейкоцитов, эритроцитов, гематокрит, гемоглобин, трансаминазы, глюкоза крови и гомоцистеин) коэффициент канонической корреляции составляет $R=0,642$, так как уровень значимости критерия Хи-квадрат=0,005, следовательно взаимосвязь умеренная, близкая к сильной и статистически значимая. Умеренная положительная взаимосвязь выявлена между тазовой болью вне менструации и диспареунией ($R=0,532$). Кроме этого выявлена умеренная положительная взаимосвязь между эритроцитами и АЛТ ($R=0,449$) и умеренная отрицательная взаимосвязь между гематокритом и АЛТ ($R=-0,446$). Диаграмма рассеяния для показателей данных множеств изображена на Рисунке 80.

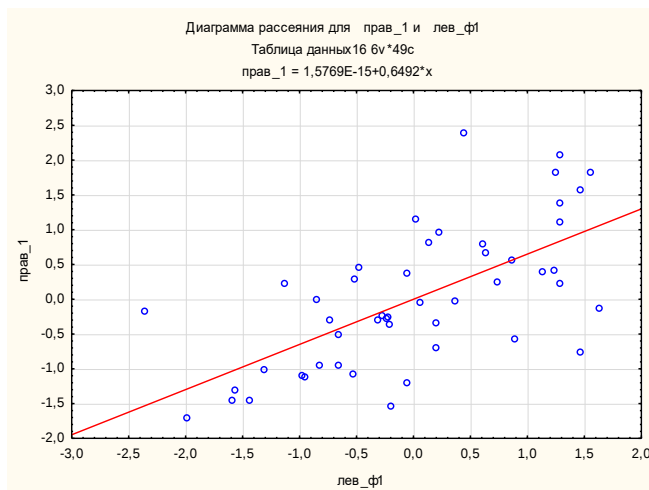


Рисунок 80 – Диаграмма рассеяния множеств

Нами также проведен канонический анализ между клиническими признаками (дисменорея, диспареуния, тазовая боль вне менструации) и показателями иммуногистохимии (ЭР стромы, ЭР железы, ПР стромы и ПР

железы), отражающими морфологические изменения эндометрия. Коэффициент канонической корреляции $R=0,484$. Так как уровень значимости критерия Хи-квадрат = 0,19 и он больше 0,05, то взаимосвязь умеренная. Между тазовой болью вне менструации и диспареунией имеется статистически достоверная взаимосвязь $R=0,532$. Между показателями ИГХ имеется умеренная положительная взаимосвязь. Так $R=0,304$ между ЭР железы и ЭР стромы. Умеренная отрицательная взаимосвязь имеется между ЭР стромы и ПР железы ($R = -0,297$). В Таблице 28 отражены коэффициенты парной корреляции, которые и определяют величину канонической корреляции: умеренная положительная взаимосвязь между показателями диспареуния и ПР железы, умеренная отрицательная взаимосвязь между диспареунией и ЭР стромы, тазовая боль и ЭР стромы.

Таблица 28 – Коэффициенты парной корреляции

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

Примечание: жирным курсивом выделены умеренные взаимосвязи

На графике (Рисунок 81) изображена диаграмма рассеяния для показателей двух множеств: клинические проявления и ИГХ показатели. Видно, что наблюдения (больные) рассеяны вокруг прямой регрессии, описывающей взаимосвязь между обоими множествами.

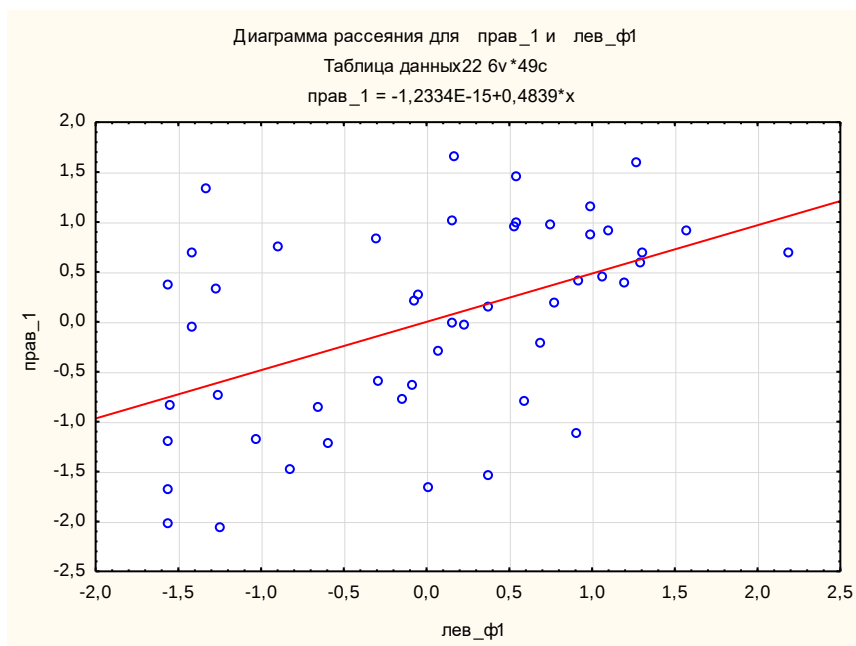


Рисунок 81 – Диаграмма рассеяния для множеств (результаты ИГХ исследований и клинические показатели)

Также нами проведен канонический анализ между показателями общего и биохимического анализов крови и ИГХ показателями. Коэффициент канонической корреляции составил $R=0,672$, взаимосвязь умеренная, близкая к сильной и статистически значимая. В Таблице 29 отображены коэффициенты парной корреляции между показателями множества, в которое входят показатели анализов крови.

Таблица 29 – Коэффициенты парной корреляции показателей крови

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

Примечание: жирным курсивом выделены умеренные взаимосвязи

Между ИГХ показателями также имеются корреляции (Таблица 30).

Таблица 30 – Взаимосвязи между показателями ИГХ

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

Примечание: жирным курсивом выделены умеренные взаимосвязи

В Таблице 31 представлены коэффициенты парной корреляции между показателями множеств: крови и ИГХ.

Таблица 31 – Коэффициенты парной корреляции ИГХ показателей и показателей крови

Число наблюдений N=49	Корреляции между множествами			
	ЭР строма	ЭР железа	ПР строма	ПР железа
лейкоциты	0,508	0,121	-0,009	-0,293
эритроциты	0,084	0,212	0,160	0,152
гематокрит	-0,102	0,125	-0,084	0,021
гемоглобин	0,025	-0,142	0,220	0,247
АЛТ	0,257	0,133	0,218	-0,161
АСТ	0,167	-0,055	0,212	0,087
глюкоза	-0,221	-0,059	0,040	0,244
гомоцистеин	0,229	-0,183	0,016	0,053

Примечание: жирным курсивом выделены умеренные взаимосвязи

По сути именно эти взаимосвязи и определяют величину канонической корреляции. Умеренная положительная взаимосвязь между показателями уровня лейкоцитов и ЭР строма. Умеренная отрицательная взаимосвязь между уровнем лейкоцитов и ПР железы. Остальные взаимосвязи либо слабые, либо умеренные, но близкие к слабым. Но, в совокупности, они определяют умеренную, близкую к сильной взаимосвязь – коэффициент канонической корреляции $R = 0,672$. На Рисунке 82 изображена диаграмма рассеяния для показателей обоих множеств. Видно, что наблюдения (больные) расположены вдоль прямой регрессии, описывающей взаимосвязь между показателями левого и правого множества.

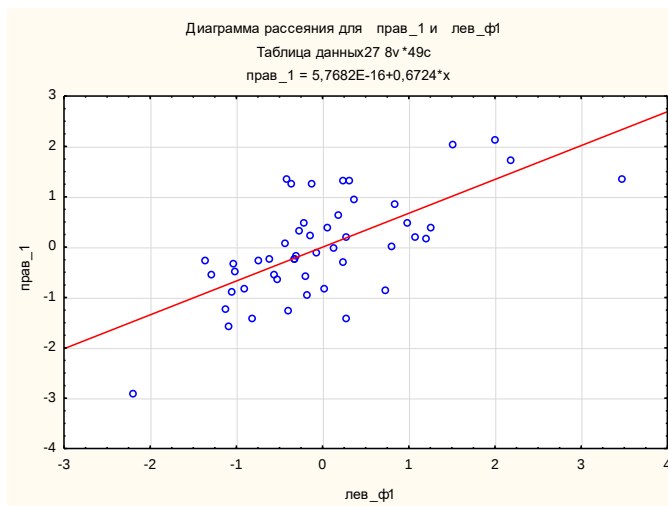


Рисунок 82 – Диаграмма рассеяния множеств (показатели крови и ИГХ)

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

Учитывая поставленный в результате обследования, предшествующего протоколу ЭКО, диагноз аденомиоз, было проведено в 1 и 2 группах его лечение с целью повышения частоты наступления беременности и ее вынашивания. Необходимость проведения прегравидарной терапии аденомиоза рассматривается как подготовка к беременности, направленная, в том числе, на снижение акушерских осложнений [126, 237]. В 1 группе был назначен диеногест (Визанна®) 2 мг по 1 таблетке ежедневно 6 месяцев без перерыва, во 2-ой группе – агонисты гонадотропин релизинг гормонов (Бусерелин® 3,75 мкг, в/м) 6 инъекций один раз в 28 дней, начиная с 1-4 дней МЦ совместно с возвратной терапией в виде Фемостон® 1/10 по 1 таблетке ежедневно, начиная со 2-ой инъекции.

На этом фоне в обеих группах мы оценивали изменения клинических проявлений аденомиоза: дисменорея по ВАШ в 1 группе снизилась с $5,65 \pm 0,89$ до $1,15 \pm 0,92$; во 2-ой с $5,13 \pm 1,42$ до $0,87 \pm 0,76$, при $p < 0,0001$. Диспареуния в 1 группе снизилась с $1,77 \pm 1,8$ до $0,54 \pm 0,71$, а во 2-ой с $4,78 \pm 1,44$ до $1,04 \pm 0,47$, при $p < 0,001$. Что касается тазовой боли, не связанной с менструацией, она также снизилась: в 1 группе снижение произошло с $2,27 \pm 1,31$ до 0 и во 2-ой с $3,61 \pm 1,47$ до 0, при $p < 0,0001$.

Проведенная терапия привела к статистически достоверному снижению проявлений клиники аденомиоза: в 1 группе дисменорея осталась только легкой степени, а у 26,9% пациенток совсем исчезла. Диспареуния осталась легкой степени у 42,3% пациенток, у 57,69% исчезла. Во 2 группе у 34,78% пациенток прекратились боли во время менструации, а дисменорея легкой степени была выявлена у 65,22%. Диспареуния не беспокоила после лечения 8,7% и осталась легкой степени у 91,3%. Таким образом, на лицо выраженное улучшение клинической картины у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием на фоне проведенной терапии.

Лечение и улучшение клинической картины привело к изменению показателей УЗИ: индексов резистентности маточных артерий. Величина ИР правой и левой маточных артерий, радиальной и базальной артерий, аркуатной артерии достоверно изменилась в сторону нормализации данных показателей и приблизилась к величинам ИР, характерным для здоровых, при $p < 0,05$ в обеих группах. Кроме статистически достоверного изменения индексов резистентности, также достоверно в обеих группах снизился индекс Хатля, приблизившись к контрольным цифрам, характерным для здоровых ($p < 0,0001$).

Особое внимание заслуживает изменение толщины «переходной зоны». В обеих группах произошло достоверное ее уменьшение: в 1-ой группе с $12,97 \pm 0,72$ до $10,85 \pm 0,74$ ($p < 0,0001$) и во 2-ой с $13,7 \pm 0,52$ до $10,9 \pm 0,75$ ($p < 0,0001$). В результате терапии толщина «переходной зоны» практически нормализовалась, стала менее 12 мм. В 1 группе снижение

произошло на 16,35%, а во 2-ой на 20,44%. Мы можем предположить, что лечение Визанной® в течении 15 месяцев (по инструкции) может привести к нормализации «переходной зоны», сравнимой с толщиной ее в группе контроля. Нами не выявлено в доступной литературе описанных изменений как ультразвуковых маркеров (индексы резистентности сосудов матки, индекс Хатля), так и маркеров МРТ (толщина «переходной зоны») на фоне терапии диеногестом (Визанна®) и а-ГнРГ (Бусерелин®).

Статистически достоверное снижение уровня L-селектина произошло в обеих клинических группах: до лечения его уровень в 1-ой группе был $30,203 \pm 6,497$ пкг/мл после 6 месяцев использования диеногеста стал $20,234 \pm 5,316$ пкг/мл ($p < 0,001$); во 2-ой группе был исходно $28,096 \pm 6,412$ пкг/мл и стал после 6 инъекций а-ГнРГ $20,002 \pm 4,087$ пкг/мл ($p < 0,001$). В отношении уровня неоптерина и ИЛ-6, которые являются маркерами системного воспалительного ответа достоверных отличий не выявлено. А выявленное повышение числа адгезивных молекул (L-селектина) свидетельствует о дисбалансе эндотелиально-тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий [124]. Произошедшее достоверное снижение уровня L-селектина в процессе терапии в обеих группах (получающих диеногест и а-ГнРГ) говорит об уменьшении повреждения эндотелия, что подчеркивает эффективность проводимой терапии. Необходимо отметить, что при использовании диеногеста интенсивность снижения уровня L-селектина более выражена (1 группа), чем при терапии а-ГнРГ (2 группа). Кроме этого, а-ГнРГ снижают уровень неоптерина и ИЛ-6 до уровня, который ниже, чем в группе контроля (3 группа). Таким образом, проведение прегравидарной подготовки путем назначения диеногеста по 2 мг в сутки сроком не менее, чем на 6 месяцев, является необходимым условием ведения пациенток в программах ЭКО при аденомиоз-ассоциированном бесплодии.

Нами определена диагностическая значимость L-селектина до и после лечения как метода контроля эффективности терапии аденомиоза. После лечения между группами (1 и 2 группы) значимых различий в уровне L-

селектина не найдено. При расчете оказалось, что корреляционная взаимосвязь L-селектина до и после лечения умеренная, близкая к сильной и является статистически значимой ($R=0,584$).

Анализируя полученные данные, мы видим, что в результате проведенной в группах 1 и 2 терапии, имеются достоверные изменения уровня иммунно-воспалительного показателя L-селектина; показателей индексов резистентности маточных артерий, индекса Хатля; изменения толщины «переходной зоны» по данным МРТ и клинических проявлений аденомиоза. Клинические проявления, согласно ВАШ: дисменорея, диспареуния, интенсивность тазовой боли, не связанной с менструацией, статистически достоверно уменьшились.

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

Проведенный нами анализ показал: до начала терапии имелась статистически достоверная разница между клиническими группами (1 и 2 группы) и контрольной (3 группа) по всем показателям индексов резистентности маточных артерий. После окончания терапии выявлено следующее: ИР радиальной и базальной артерий в 1 и 2 группах не имели статистически достоверной разницы с 3 группой. Кроме этого не выявлена нами статистическая разница после лечения величины ИР левой маточной артерии во 2-ой группе и ИР аркуатной артерии в 1-ой группе. Важным выводом из этого является тот факт, что для имплантации и последующего вынашивания беременности актуальным является состояние базальных артерий. Приближение ИР базальной артерии в 1 и 2 группах к норме

является прогностически благоприятным фактором для проведения ЭКО и имплантации.

Исследований, посвященных изменению показателей индексов резистентности, индекса Хатля, толщины “переходной зоны” в доступной литературе нами не выявлено.

Итогом проведенного исследования явилась не только частота наступления беременности, но и ее доношивание.

Из общего числа пролеченных пациенток с аденомиозом в протоколах ЭКО включенных в исследование было 49 человек (15,26%), которым проведено 72 цикла ВРТ. В результате чего беременность в 1 группе наступила у 19 пациенток (73,08%), во 2-ой группе у 18 пациенток (78,26%). В группе контроля (3-я) беременность наступила у 20 пациенток с мужским фактором бесплодия (80,0%). Всего у пациенток с аденомиозом беременность наступила в 75,51%, что сравнимо со здоровыми пациентками в 3 группе (80,0%). Уровень наступления беременности на один перенос составил 51,4%.

В I триместре угроза прерывания беременности была у 42,11% (8 пациенток) в 1 группе и у 72,22% (13 пациенток) во 2-ой группе. В I триместре боли внизу живота (6-8 недель беременности) в обеих клинических группах беспокоили беременных одинаково: в 1 группе 26,32% и во 2-ой 27,78%. В контрольной группе только 10,0%, что в 2,6-2,7 раза реже, чем в 1 и 2 группах соответственно, что совпадает с данными L. Saraswat et al. (2016). Боли в сочетании с кровянистыми выделениями в 6-10 недель, чаще беспокоили пациенток 2-ой группы: 22,22% против 10,53% в 1 группе, что в 2,1 раза реже. В 1 группе боли в сочетании с кровянистыми выделениями были в 1,4 раза реже, чем в 3 группе: 10,53% против 15,0%. Ретрохориальные гематомы с наличием кровянистых выделений или без, чаще были у пациенток 2-ой группы – у 22,22%; в 1 группе только у 5,26% (что в 4,2 раза реже) и в 3-ей группе таких пациенток вовсе не было. Укорочение шейки матки, выявленное при цервикометрии по УЗИ, было

только у 1 пациентки 2-ой группы, что составило 5,26%. До 22 недель произошло прерывание беременности у 5,26% пациенток 1 группы и у 5,56% во 2-ой групп (по одной пациентки). В 3-ей группе прерываний беременности до 22 недель не было.

Очень ранние преждевременные роды (22 недели - 27 недель+6 дней) состоялись у 11,11% беременных во 2-ой группе и у 15,0% в 3-ей группе. В 1 группе таких беременных не было.

Преждевременные роды (28 недель – 36 недель+6 дней) чаще были в 1-ой группе - 21,05%, во 2-ой группе в 3,8 раза реже (5,56%), как и в 3-ей группе (10,0%) в 2 раза реже, чем в 1-ой, но при этом в 1,8 раза чаще, чем во 2-ой группе.

У двух беременных (5,4%) в III триместре была преэклампсия легкой степени. Важным является тот факт, что анамнестически выявлено, обе они имели высокий уровень гомоцистеина. Следовательно, пациенткам с аденомиоз-ассоциированным бесплодием рекомендуется длительный прием в профилактических дозах фолиевой кислоты (400-800 мкг в сутки) для предупреждения преэклампсии.

Оказалось, что 35,14% (13 беременных из 37 в 1 и 2 группах) были прооперированы в родах путем операции кесарева сечения. А 59,46% (22 беременные из 37 1 и 2 групп) рожали самостоятельно. Преждевременные роды среди пациенток с аденомиозом были у 13,51% (5 беременных) и очень ранние преждевременные роды у 11,11% (2 беременные из 2-ой группы). При этом в 3-ей группе частота очень ранних преждевременных родов была в 1,4 раза выше (15,0% против 11,11%), преждевременные роды были у 10,0% пациенток 3-ей группы, что в сравнении с пациентками с аденомиозом в 1,3 раза ниже (13,51%). Самостоятельные роды практически не различались в группе контроля (60,0%) и у пациенток с аденомиозом (59,46%). А частота кесарева сечения у пациенток с аденомиозом (35,14% среди всех пациенток с аденомиозом) была несколько ниже, чем у здоровых (против 40,0%). Осложнений после родов выявлено не было.

Анализ представленных данных позволяет нам сделать вывод, что аденомиоз влияет на вынашивание беременности (у больных с аденомиозом в 2,7 раза чаще беременность сопровождалась угрозой ее прерывания в I триместре; наличие ретрохориальных гематом было только у пациенток с аденомиозом; преждевременные роды в 1,4 раза чаще были у пациенток с аденомиозом, а если учесть очень ранние преждевременные роды и преждевременные, то чаще они в 1,3 раза были среди здоровых пациенток), проведение перед протоколом ЭКО прегравидарной терапии, направленной на коррекцию патогенетических механизмов заболевания, привело к результатам, приближающимся к общепопуляционным и характерным для пациенток без аденомиоза. Лучшие результаты при аденомиоз-ассоциированном бесплодии достигнуты в группе, которая получала перед ЭКО диеногест.

Рождение детей и оценка их по шкале АПГАР является показателем течения беременности и родоразрешения. В группах особых различий не выявлено: оценка по шкале АПГАР в 1 группе была $7,3 \pm 1,2$ балла, во 2-ой группе $7,6 \pm 1,3$ балла и в 3 группе $7,8 \pm 1,6$ балла. Уровень живорождения на один перенос эмбриона составил 48,6%.

Важный вопрос на сегодняшний день – это реабилитация пациенток с аденомиозом после родов. Всем пациенткам клинических групп назначался гестагенный контрацептив (содержащий 75 мкг дезогестрела) в непрерывном режиме через 56 дней после родов или кесарева сечения. Наблюдения показали, что из 49 пациенток продолжают использовать гестагенный пероральный контрацептив 38,78% (19 пациенток), используют с целью контрацепции левоноргестрел-содержащую внутриматочную систему 32,65% (16 пациенток). Отказ от долгосрочной контрацепции после окончания кормления грудью у 28,57% (14 пациенток), привел к возобновлению тазовых болей у 6 из 14 пациенток в течение 6 месяцев, что составило 42,86% и потребовало назначения или гестагенов в длительном режиме, или а-ГнРГ, у 3-х рецидив наступил через 12 месяцев (21,43%). У 5 пациенток из 14

(35,71%) рецидива не наблюдалось в течение года после родов. Вопрос контрацепции всех этих пациенток на момент исследования не волновал. Полученные нами данные несколько отличаются от исследований Adachi K et al. (2016) [243], хотя ими рассматривалась популяция пациенток после цистэктомии и приема в течение 2-х лет диеногеста: в данной группе рецидивов не было, а у не использующих после операции лекарственную терапию рецидив составил 16,5% к 6-му месяцу и 24,0% к году после операции. Y Ota et al. (2015) [214] наблюдали 5 лет и рецидив с использованием гестагенов после операции был у 4%, а у не использующих 69%. Таким образом, противорецидивная терапия может после родов проводится путем назначения гестагенов с целью контрацепции.

Нами проведено сравнение течения беременностей у пациенток с аденомиозом 1 и 2 групп и пациенток с аденомиозом, которым не проводилась прегравидарная терапия перед ЭКО. В I триместре угроза прерывания беременности была у 73,33% без предшествующей терапии против 42,11% в 1 группе и 72,22% во 2 группе (среди пациенток с аденомиозом обеих групп 57,2%). Таким образом, подготовка к протоколу ЭКО путем назначения диеногеста дает достоверно лучшие результаты по отсутствию угрозы прерывания беременности в I триместре. Прервалась беременность в I триместре у 5-ти пациенток, что составило 33,33% в группе без подготовки к ЭКО против 5,26% в 1 группе и 5,56% во 2-ой (5,41% из числа беременных с аденомиозом 1 и 2 групп). Очень ранние преждевременные роды были у 3-х беременных в группе без подготовки к ЭКО (20,0%), в 1 группе таких беременных не было и во 2-ой было всего 11,11%. Преждевременные роды были у 46,67% пациенток с аденомиозом без подготовки и у 21,05% в 1 группе и у 5,56% во 2-ой (13,51% среди беременных с аденомиозом 1 и 2 групп). Родоразрешены беременные с аденомиозом без подготовки были операцией кесарева сечения в 80,0% против 35,14% в обеих группах (1 и 2 группы). Таким образом, после внедрения разработанного алгоритма угроза прерывания в I триместре

снизилась в 1,3 раза; прерывание беременности в I триместре в 6,0 раз, очень ранние преждевременные роды в 1,8 раз, а преждевременные - в 3,5 раза; частота кесарева сечения после подготовки уменьшилась в 2,3 раза. Во время течения беременности в III триместре преэклампсия легкой степени была у 40,0% пациенток с аденомиозом без прегравидарной терапии против 5,4% в 1 и 2 клинических группах исследования. Полученные нами данные соответствуют проводимым исследованиям других авторов [214, 243], но отличаются по частоте рецидивов без лечения в сторону увеличения показателей.

Таким образом, исследование исходного фона с использованием клинических, визуализационных методов, иммунологических и иммуногистохимических, способствует правильному выбору прегравидарной подготовки у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием перед проведением протоколов ЭКО. Исследования М. Cosson et al. (2002) [138] касались ведения пациенток со II-IV стадиями эндометриоза и бесплодием после оперативного лечения и назначения диеногеста или а-ГнРГ: самостоятельно беременность наступила в первом случае у 33% и закончилась родами у 29% и во втором случае, соответственно, у 29% и 22%. В нашем случае после ЭКО беременность наступила у 73,08% после прегравидарного использования диеногеста в течение 6 месяцев и у 78,26% после 6 инъекций а-ГнРГ на фоне «возвратной терапии», что превышает результаты М. Cosson et al. (2002) в 2,2-2,7 раза.

Внедрение проведения скрининга при помощи УЗИ перед проведением ЭКО для исключения/подтверждения наличия аденомиоза и назначение в течение 6 месяцев перед протоколом диеногеста по 2 мг ежедневно, привело к увеличению частоты беременности в 2015 г. до 40,0% по сравнению с 2013 г. (29,7%) и 2014 г. (28,7%).

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

($p^{1-3;2-3} < 0,0001$), $R=0,647$. При гистероскопии чувствительность гиперваскуляризации составила 77,55%, темно-красных участков эндометрия 55,1%, расширенных сосудов 46,94%, при специфичности 100%.

5. Достоверным маркером при аденомиоз-ассоциированном бесплодии является L-селектин (разница больные/здоровые в 2 раза): $30,203 \pm 6,497 - 28,006 \pm 6,41$ и $15,15 \pm 4,73$ ($p^{1-3; 2-3} < 0,0001$), нормализующийся после терапии параллельно с увеличением числа беременностей. Повышение L-селектина до лечения свидетельствует о дисбалансе эндотелиально-тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий, а снижение подчеркивает эффективность терапии. Использование L-селектина для контроля терапии определено его высокой корреляцией до и после лечения, $R=0,584$.

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

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

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

Практические рекомендации

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

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

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

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

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

6. Пациенткам с аденомиоз-ассоциированным бесплодием при наличии заболеваний ЖКТ во время беременности рекомендуется повышение

суточной дозы фолиевой кислоты до 800 мкг в связи с высоким риском развития осложнений беременности.

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

8. Подготовку к беременности пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием рекомендуется проводить согласно разработанному алгоритму (Рисунок 79).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – аркуатная артерия

А-ГнРГ – агонисты гонадотропин рилизинг гормонов

АМГ - антимюллеровый гормон

БА – базальная артерия

ВАШ - визуально аналоговая шкала

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГХ – иммуногистохимия

ИЛ - интерлейкины

ИР – индекс резистентности

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛМА - левая маточная артерия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЦ - менструальный цикл

ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция

ОРПР – очень ранние преждевременные роды

ПМА - правая маточная артерия

ПР – рецепторы прогестерона

РА - радиальная артерия

ССС- сердечно-сосудистая система

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

РЭ - рецепторы эстрадиола

JZ - «переходная зона»

R- коэффициент корреляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адамян, Л.В. Эндометриозы/ Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева – М.: Медицина, 2006. – 416с.;
2. 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.;
3. Альфа-интерферон в клинической практике / В.И. Хмелевской, В.Я. Провоторов, В.В. Киселева, О.А. Девянин // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 5(19). – С. 34-38.;
4. 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.;
5. Арутюнян, А.Ф. Значимость эхографии и доплерографии в диагностике аденомиоза/ Арутюнян, С.Н. Гайдуков, Е.В. Костюшов //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21025>;
6. 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.;
7. Баскаков, В.П. Эндометриозная болезнь/ В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. –СПб.: Н-Л., 2002.– 452с.;
8. Белки семейства макроглобулинов при аденомиозе и миоме матки / В.Н. Зорина, С.В. Шрамко, Р.М. Зорина, Л.Г. Баженова, Н.В. Промзелева, Н.А. Зорин // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17, №3. – С.287-292.;
9. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.;
10. Бурлев В.А. Роль растворимых и клеточных селектинов в наступлении беременности при лиганд-рецепторных взаимодействиях

эмбриона и эндометрия / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2014.– №5. – С.66-72.;

11. Бурлев, В.А. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2011.– №5.– С.25-32.;

12. Бурлев, В.А. Системные и локальные изменения L-селектина и лиганда МЕКА-79 при трубном бесплодии в программах ЭКО/ИКСИ / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Л.Н. Онищенко // Проблемы репродукции.– 2013.– №6.– С.43-50.;

13. Ваганов Е.Ф. Современные методы лечения аденомиоза / Е.Ф. Ваганов // Журнал акушерства и женских болезней.– 2011.–Том LX, выпуск 2.– С.80-87.;

14. 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.;

15. Гистероскопия / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Капшусева. – М.:ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 176 с.;

16. Дамиров, М.М. Аденомиоз / М.М. Дамиров. – М.:ООО «БИНОМ-Пресс», 2004. – 320 с.;

17. Дамиров, М.М. Генитальный эндометриоз-болезнь активных и деловых женщин / М.М. Дамиров. – М., 2010.– 191 с.;

18. Дамиров, М.М. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача /М.М. Дамиров, О.Н. Олейникова, О.В. Майорова. – М.: БИНОМ, 2013. – 152 с.;

19. Данченко, Е.О. Содержание глицина, аланина и пролина в некоторых биологических объектах / Е.О. Данченко // Веснік ВДУ. – 2012. – Т. 2, №68. – С.29-32.;

20. 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.;
21. 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.;
22. Еще раз об АЛТ / В.В. Белякова, Н.Г. Дашкова, О.А. Майорова, А.А. Рагимов // Вестник службы крови России. – 2013. – №2. – С.50-54.;
23. Игенбаева, Е.В. Медико-социальный портрет пациенток с эндометриозом / Е.В. Игенбаева, Т.В. Узлова, Е.Л. Куренков // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Т.16, №3. – С.13-18. doi:10.14529/hsm160302.;
24. Индукция синтеза эмбрионами растворимых селективов в программе ЭКО/ИКСИ / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Л.Н. Кузьмичев, Н.С. Щетинина // Проблемы репродукции.– 2013. – №1.– С.52-58.;
25. Ищенко, А.А. Эндометриоз: современные аспекты / Ищенко А.А., Кудрина Е.А. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – С. 3–11;
26. Каппушева, Л.М. Оперативная гистероскопия / Л.М. Каппушева // Акуш. и гин. – 2000. – №3. – С.53-59.;
27. Каражанова, Л.К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. // Наука и здравоохранение. – 2016. – №4.– С.130-144.;
28. Карахалис, Л.Ю. Репродуктивная система женщин в различные возрастные периоды жизни : дис. ... доктора мед. наук/ Л.Ю. Карахалис. – М., 2007. – 355 с.;
29. Кетлинский, С.А. Цитокины / Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.;

30. Клиническая диагностика аденомиоза / Ю.В. Цвелев, В.Ф. Беженарь, С.А. Повзун, Д.Б. Фридман // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Том LIV, выпуск 3. – С.91-98;
31. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. – М.: Видар, 1997. – Т. 3. – 320 с.;
32. Кублинский, К.С. Полиморфные варианты генов IL2 и IL4 как маркеры бесплодия, сопровождающего генитальный эндометриоз / К.С. Кублинский, И.Д. Евтушенко, И.О. Наследникова // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2012. – №6. – С.102-109.;
33. Лапина, В.Г. Прогностическое значение определения неоптерина и провоспалительных цитокинов в комплексной оценке риска возникновения гестоза / В.Г. Лапина, Т.С. Качалина, Н.Ю. Каткова // Медицинский Альманах. – 2010. – №4(13) – С.103-104.;
34. 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.;
35. Макаренкова, В. П. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета, в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний / В. П. Макаренкова, Н. В. Кост, М. Р. Щурин // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 68-76.;
36. Манухин, И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: рук. для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – 3-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.;
37. Молчанова, Л.В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии / Л.В. Молчанова // Общая реаниматология. – 2005. – №1. – С.54-59.;
38. Морозова, С.Г. Роль факторов роста и цитокинов в патогенезе аденомиоза / С.Г. Морозова, А.В. Сорокина, Н.В. Жилина // Акушерство и гинекология. – 2010. – №2. – С.15-17.;

39. Морфологические и иммунногистохимические 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.;
40. Насонов, Е.Л. Васкулиты и васкулопатии / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999, – 616 с.;
41. Насонов, Е.Л. Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Г. Тилз, Д. Фукс // Клин. Медицина. – 2000 – №8. – С.43-46.;
42. Нестерова, И.В. Нейтрофильные гранулоциты в реализации противоопухолевого иммунитета / И.В. Нестерова, С.В. Ковалева, Г.А. Чудилова //Аллергология и иммунология. – 2011. – 12(1): С.16–17.;
43. Неудачи лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом: иммуногенетические аспекты / Т.А. Агаркова, К.С. Кублинский, И.Д. Евтушенко, И.О. Наследникова, В.Н. Ткачев, В.В. Новицкий, М.Г. Скороходова //Кубанский научный медицинский вестник.– 2012.– №3(132).– С.12-16;
44. 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.;
45. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии / И.А. Озерская. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Видар-М, 2013. – 564 с. с ил.;
46. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии / И.А. Озерская. – М.:Медика, 2005. – 292 с.;
47. 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.;

48. Орлов, О.Н. Клиническое значение исследования лептина и интерлейкина-6 в диагностике и лечении эндометриоза яичников : автореф. ...дис.кан.мед.наук / Орлов О.Н. – М., 2005. – 20 с.;
49. 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.;
50. Пересада, О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2009. – №14. – С.15-28.;
51. 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.;
52. Плескановская, С.А. Некоторые гематологические характеристики аденомиоза / С.А. Плескановская, А.Х. Тачмухамедова, М.Р. Оразов // Молодой ученый. – 2014. – №17. – С.183-189.;
53. Полиморфизм генов IL1B и IL6 при эндометриоз-ассоциированном бесплодии/ Т.А. Агаркова, К.С. Кублинский, И.О. Наследникова, И.Д. Евтушенко, Л.А. Агаркова, В.В. Новицкий, Е.Б. Ильяди, О.И. Уразова // Сибирский научный медицинский журнал.– 2013.– №6, Том 33.– С.60-64;
54. Посисеев, Д.В. Иммунные механизмы инвазивности эндометриальных клеток при эндометриозе : автореф...дисс.канд.мед.наук / Д.В. Посисеев – М., 2006, – 20 с.;
55. Прогностическая значимость генетических факторов в развитии миомы матки и ее сочетании с аденомиозом / И.М. Ордянец, С.А. Аракелов, В.В. Карданова, Е.В. Дмитриева, Е.Г. Ордянец // Мать и дитя в Кузбассе. – 2014. – №3(58). – С.32-35.;

56. Радзинский, В.Е. Цитокины в сыворотке крови больных аденомиозом / В.Е. Радзинский, А.В. Сорокина // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2010. – №1. – С.127-131.;
57. 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.;
58. Рухляда Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза / Н.Н. Рухляда – СПб.: ЭЛБИ, 2004. – 205 с.;
59. Свиридов, Е.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е.А. Свиридов, Т.А. Телегина // Успехи биологич. Химии. – 2005, – №45, – С.355-90.;
60. Сидорова, И.С. Дифференцированный подход к лечению аденомиоза / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – №2. – С.16-20.;
61. Системный венозный и артериальный тромбоэмболизм в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария, Б. Бреннер, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина. – М: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 1008 с.;
62. Скворцов, Ю.И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) / Ю.И. Скворцов, А.С. Королькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7, №3. – С.619-624.;
63. 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;
64. Современные подходы к консервативному лечению больных аденомиозом / М.М. Дамиров, Т.Н. Полетова, Л.Г. Созаева, К.В. Бабков // Журн.Российского общ. ак.-гин. – 2005. – №4. – С.21-24.;
65. 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.;

66. Стрижаков, А.Н. Трансвагинальная эхография: Атлас / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – М.: Медицина, 2001. – 154 с.;

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. Асатурова, Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2016. – №12. – С.87-95.;

69. Томина, О.В. Комплексная оценка функциональной активности аденомиоза: автореф дис.канд. мед. наук 14.00.01 / О.В. Томина. – Краснодар, 2004. – 22с.;

70. Труфанов, Г.Е. Методика 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.;

71. Тухбатулин, М.Г. Эхография в диагностике аденомиоза / М.Г. Тухбатулин, Г.Р. Ахунова, Р.Р. Ахунова // Практическая медицина. – 2015. – №1(86). – С.32-36.;

72. 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;

73. Унанян, А.Л. Активный и неактивный аденомиоз: клинико-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.;

74. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей: Учебник / А.А. Халафян. – М.:БИНОМ, 2010. – 496 с.;
75. Хорольская, А.Е. Клинико-иммунологическая эффективность комплексной терапии аденомиоза с использованием ронколейкина / А.Е. Хорольская, И.И. Куценко, Р.А. Ханферян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – №3-4. – С.115-120.;
76. Цитокины в перитонеальной жидкости и периферической крови больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки / Л.В. Адамян, Х.З. Гусаева, И.А. Василенко и др. // Проблемы репродукции. – 2008. – № 6. – С.16-19.;
77. Цитокины и неоптерин при антифосфолипидном синдроме / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Т.М. Решетняк, Т.В. Попкова, Н.Г. Клюквина, М.А. Диатроптова, М.В. Черкасова, Л.Н. Денисов, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология.– 2009.– №2, – С.10-16.;
78. 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; Волгогр.гос.мед.ун-т. – Волгоград, 2012. – 26 с.;
79. Шмелева, В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз / В.М. Шмелева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – №4(4). – С.26-29.;
80. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации / под ред. Л.В. Адамян. – Москва, 2013. – 86 с.;
81. Ягода, А.В. Селектины как предикторы стабильного вирусологического клиренса при хроническом вирусном гепатите / А.В. Ягода, П.В. Корой, Г.И. Гилязова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т.8, №3. – С.5-9.;
82. A clinicopathological study of the relationship between adenomyosis and other hormone-dependent uterine lesions / E. Kairi-Vassilatou, K.

Kontoglanni, M. §Salamalekis, K. Sykiotis, A. Kondi-Pafitis // Eur J Gynaecol Oncol. – 2004. – Vol.25, №2. – P. 222-4.;

83. Adenomyosis: update on a frequent but difficult diagnosis] / [Article in French] O. Wéry, A. Thille, U. Gaspard, F. van den Brûle // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2005. – Vol.34 (7 Pt 1). – P. 633-48.;

84. A multicenter study into the reliability of steroid receptor immunocytochemical quantification / R.A. McClelland, D. Wilson, R. Leake, P. Finlay, R.I. Nicholson // Eur J Cancer. – 1991. – Vol.27, №6. – P.711-715;

85. 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;

86. 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.;

87. Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis / H. Ota, S. Igarashi, N. Kato, T. Tanaka // Fertil Steril. – 2000. – Vol.74, №2. – P. 313-318;

88. Adenomiosis: US features with histologic correlation in an *in vitro* study / M. Atri, C. Reinhold, A.R. Mehio, W.B. Chapman, P.M. Bert // Radiology. – 2000. – Vol.215(3). – P.783-790;

89. Adenomyoma and leiomyoma: differential diagnosis with transvaginal sonography / D. Botsis, D. Kassanos, G. Antoniou, E. Pyrgiotis, P. Karakitsos, D. Kalogirou // Journal of clinical ultrasound. – 1998. – Vol.26(1). – P.21-25.;

90. Adenomyosis – a result of disordered stromal differentiation / E. Parrott, M. Buterworth, A. Green, I.N. White, P. Greaves. // Am. Journal Pathol. – 2001. – Vol.159, №2. – P.623-630;

91. 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 // *Archiv Gynecol Obstet.* – 2015. – Vol. 2015, №4. – P. 917-32. doi: 10.1007/s00404-014-3437.;

92. Adenomyosis and its impact on women fertility / Elisabetta Garavaglia, Serafini Audrey, Inversetti Annalisa, Ferrari Stefano, Tandoi Iacopo, Corti Laura, Candiani Massimo // *Iran J Reprod Med.* – 2015. – Vol.13, №6. – P.327-336;

93. Adenomyosis and reproduction / G. Leyendecker, G. Kunz, S. Kissler, L. Wildt // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2006. – Vol.20, №4. – 523-546;

94. 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;

95. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period / G. Kunz, M. Herbertz, D. Beil, P. Huppert, G. Leyendecker // *Reprod. BioMed. Online* – 2007. – Vol.15, № 6. – P.681–685;

96. Adenomyosis at hysterectomy: prevalence, patient characteristics, clinical profile and histopathological findings / A. Shrestha, R. Shrestha, L.B. Sedhai, U. Pandit // *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* – 2012. – Vol. 10(37). – P. 53-6.;

97. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation / A. Martinez-Conejero, M. Morgan, M. Montesinos, S. Fortuño, M. Meseguer, C. Simón, J.A. Horcajadas, A. Pellicer // *Fertil Steril* 2011. – Vol.96, №4. – P. 943-950;

98. Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging / G. Kunz, D. Beil, P. Huppert, M. Noe, S. Kissler, G. Leyendecker // *Hum Reprod.* – 2005. – Vol.20, №8. – P.2309-2316;

99. 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,

M. Carrillo, A. Requena, J.A. Garcia-Velasco // *Reprod Biol Endocrinol* – 2016. – Vol.14, №1. – P.60. DOI 10.1186/s12958-016-0185-6.;

100. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility / B.F. Barrier, M.J. Malinowski, E.J. Dick Jr., G.B. Hubbard, G.W. Bates // *Fertil Steril* – 2004. – Vol.82. – P.1091-1094.;

101. 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;

102. Altered apoptosis and proliferation in endometrial stromal cells of women with adenomyosis / J.H. Yang, M.Y. Wu, C.D. Chen, M.J. Chen, Y.S. Yang, H.N. Ho // *Hum Reprod.* – 2007. – Vol.22, №4. – P. 945–52;

103. Amor, R. Endometriosis. Symptoms and diagnosis / R. Amor // *J.Gynecol. Obstet. Mex.* – 2001. – Vol.69. – P.288-296.;

104. A new approach to the management of ovarian endometrioma to prevent tissue damage and recurrence / G. Benagiano, F. Petraglia, S. Gordts, I. Brosens // *Reprod Biomed Online.* – 2016. – Vol. 32, №6. – P. 556-62. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.03.001;

105. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis / G.F. Meresman, S. Vighi, R.A. Buquet, O. Contreras-Ortiz, M. Tesone, L.S. Rumi // *Fertil Steril.* – 2000. – Vol.74, №4 – 760-6;

106. Aromatase inhibitor regulates let-7 expression and let-7f-induced cell migration in endometrial cells from women with endometriosis / S. Cho, L. Mutlu, Y. Zhou, H.S. Taylor // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol.106, №3. – P. 673-80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05020.;

107. Association of the CYP17 gene and CYP19 gene polymorphisms with risk of endometriosis in Japanese women / N. Kado, J. Kitawaki, H. Obayashi, H. Ishihara, H. Koshiba, I. Kusuki, K. Tsukamoto, G. Hasegawa, T. Yoshikawa, H. Honjo // *Hum Reprod.* – 2002. – Vol.17, №4. – P. 897–902;

108. Badaiwy, A.M. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial / A.M. Badawy, A.M. Elnashar, A.A. Mosbah // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2012. – Vol.91. – P.489-495.;
109. Bcl-2 and Bax expression in human endometriotic and adenomyotic tissues / A. Goumenou, I. Panayiotides, I. Matalliotakis, I. Vlachonikolis, M. Tzardi, E. Koumantakis // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2001. – Vol.99. – P.256–60;
110. Bedaiwy, M.A. Laboratory testing for endometriosis / M.A. Bedaiwy, N. Falcone // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol.340, №1-2. – P.41-56.;
111. Bedaiwy, M.A. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy / M.A. Bedaiwy, C. Allaire, S. Alfaraj // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol.107(3). – P.537-548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024;
112. 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. – P.386–402. doi:10.1093/humupd/dmt05;
113. Benagiano, G. The endometrium in adenomyosis / G. Benagiano, I. Brosens // *Womens Health.* – 2012. – Vol.8. – P.301-312. doi: 10.2217/whe.12.8;
114. 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;
115. Benson, R.C. Adenomyosis: a reappraisal of symptomatology / R.C. Benson, V.D. Sneed // *Am J Obstet Gynecol.* – 1958. – Vol.76. – P.1044-1057.;
116. Bergeron, C. Pathology and physiopathology of adenomyosis / C. Bergeron, F. Amant, A. Ferenczy // *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* – 2006. – Vol.20, №4. – P.511-521.;
117. Berkkanoglu, M. Immunology and endometriosis / M. Berkkanoglu, A. Arici // *AGRI.* – 2003. – №50. –P.48–59.;

118. Blakemore, J. Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men / J. Blakemore, F. Naftolin // *Physiology* (Bethesda). – 2016. – Vol. 31, №4. – P. 258-69. doi: 10.1152/physiol.00054.2015.;
119. Brosens, I. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical signi cance? / I. Brosens, J. Brosens, G. Benagiano // *Reprod. Biomed. Online*. – 2012. – Vol.24. – P.496–502.;
120. Brown, J. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis / J.Brown, S. Kives, M. Akhtar // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2012. Vol.14, №3. – CD002122. doi: 10.1002/14651858.;
121. Casper, R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills / R.F. Casper // *Fertil Steril*. – 2017. – Vol.107, №3. –P. 533-536.;
122. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma / K.N. Khan, M. Kitajima, K. Hiraki, A. Fujishita, M. Nakashima, T. Ishimaru, H. Masuzaki // *Hum Reprod*. – 2010. – Vol.25, №11. – P. 2878–90;
123. Ciaccio, M. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction / M. Ciaccio, G. Bivona, C. Bellia // *Therap. and Clin. Risk Manag.* – 2008. – Vol.4. – P.219–224.;
124. Circulating adhesion molecules in patients with virus-related chronic diseases of the liver / C.M. Bruno, C. Sciacca, D. Cilio, G. Bertino, A.E. Marchese, G Politi, L. Chinnici // *World. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11 (29). – P.4566-4569;
125. Concomitant treatment of severe uterine adenomyosis in a premenopausal woman with an aromatase inhibitor and a gonadotropin-releasing hormone agonist / F. Kimura, K. Takahashi, K. Takebayashi, M. Fujiwara, N. Kita, Y. Noda, N. Harada // *Fertil Steril*. – 2007. –Vol.87, №6. – P.1468. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.09.010;

126. Current and future medical treatment of adenomyosis / C. Tosti, L. Troia, S. Vannuccini, L. Lazzeri, S. Luisi, F. Petraglia // *J Endometr Pelvic Pain Disord.* – 2016. – Vol.8, №4. – P. 127-135;
127. Dallenbach-Hellweg, G. 1987 Histopathology of the endometrium / G. Dallenbach-Hellweg – 4th ed. – Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1987. – 416p.
128. Danforth, D.N. The isthmic mucous membrane of the human uterus / D.N. Danforth, J.C. Chapman // *Science.* –1949. – Vol.109. – P.383.;
129. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain / T. Tobiume, Y. Kotani, H. Takaya, H. Nakai, I. Tsuji, A. Suzuki, M. Mandai // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – Vol.205. – P. 54-59;
130. Devlieger, R. Uterine adenomyosis in the infertility clinic / R. Devlieger, T. D'Hooghe, D. Timmerman // *Hum Reprod Update.* – 2003. – Vol.9. – P.139-147.;
131. Dickinson, R.E. The SLIT-ROBO pathway: a regulator of cell function with implications for the reproductive system / R.E. Dickinson, W.C. Duncan // *Reproduction.* – 2010. – Vol.139. – P.697–704.;
132. Dienogest in the treatment of endometriosis associated pelvic pain: a 12week, randomized, doubleblind, placebo-controlled study / T. Strowitzki, T. Faustmann, C. Gerlinger, C. Seitz // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2010. – Vol.151. –P. 1938;
133. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review / M. de P. Andres, L.A. Lopes, E.C. Barakat, S. Podgaec // *Arch Gynecol Obstet.* – 2015. Vol.292(3). – P.523-9. doi:10.1007/s00404-015-3681-6.;
134. Dienogest in the treatment of the endometriosis: systemic review / M. de Paula Andres, L.A. Lopes, E.C. Barakat, S. Podgaec // *Arch Gynecol Obstet.* – 2015. – Vol.292. – P.523-529. doi: 10.1007/s00404-015-3681-6;
135. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis / A. Hayashi, A. Tanabe, S. Kawabe, M.

Hayashi, H. Yamashita, K. Okuda, M. Ohmichi // J Ovar Res. – 2012. – Vol.5(1). – P.31-39;

136. Dienogest inhibits C-C motif chemokine ligand 20 expression in human endometriotic epithelial cells / S. Mita, M. Nakakuki, M. Ichioka, Y. Shimizu, M. Hashiba, H. Myazaki, S. Kyo // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2017. – Vol.214. –P. 65–70;

137. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β / S. Mita, Y. Shimizu, A. Sato, T. Notsu, K. Imada, S. Kyo // Fertil Steril. – 2013. – Vol.101, №2. – P. 595-601;

138. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24 week, randomized, multicentre, open label trial / Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. // Hum Reprod. – 2010. – Vol.25. №3. – P.:633-41;

139. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: Results of a prospective, multicenter, randomized study / M. Cosson, D. Querleu, J. Donnez, P. Madelenat, A. P. Konincks, A. Audebert, H. Manhes // Fertil Steril. – 2002. – Vol.77(4). – P.684–692.;

140. Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness [article in Spanish] / G. J. Urganda-Romano, M. Hernández-Valencia, A. Zárate, M.A. Basavilvazo-Rodriguez // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. – 2017. – Vol.55, № 4. – P. 452-455;

141. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis / K.M. Curtis, S.D. Hillis, P.A. Marchbanks, H.B. Peterson // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol.187. – № 3. –P.543–544.;

142. Distribution of cyclo-oxygenase-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;

143. Dueholm, M. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis / M. Dueholm, E. Lundorf // *Current opinion in obstetrics & gynecology*. – 2007. – Vol.19(6). – P.505-512;

144. 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;

145. Effect of GnRHa on apoptosis and release of VEGF in endometrial cell cultures from patients with adenomyosis / W. Xiao-xia, K. Jia-li, S. Xue-fei, Y. Jia, D. Ling-hong // *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. – 2012. – Vol.28, №1. – P. 72–3;

146. Effect of menstrual cycle and hormonal treatment on ki-67 and bcl-2 expression and adenomyosis / H. Jr. Maia, A. Maltez, E. Studart, C. Athayde, E.M. Coutinho // *Gynecol Endocrinol.* – 2005. – Vol.20, №3. – P. 127-31. doi: 10.1080/09513590400021086;

147. Effect of ovarian endometrioma on uterine and ovarian blood flow in infertile women / A. El-Mazny, A. Kamel, W. Ramadan, S. Gad-Allah, S. Abdelaziz, A.M. Hussein // *International Journal of Women's Health*. – 2016. Vol.8. – P.677-682. doi:10.2147/IJWH.S124229;

148. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase- 2 expression in adenomyosis / H. Maia Jr, J. Casoy, T. Correia, L. Freitas, K. Pimentel, C. Athayde, E. Coutinho // *Gynecol Endocrinol.* – 2006. – Vol.22, 310. – P. 547–51;

149. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound- guided high-intensity focused ultrasound / X. Zhang, K. Li, B. Xie, M. He, J. He, L. Zhang // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2014. – Vol.124, №3. – P. 207-211. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.08.022.;

150. Effects of LNG-IUS on nerve growth factor and its receptors expression in patients with adenomyosis / Y.S. Choi, S. Cho, K.J. Lim, Y.E. Jeon,

H.I. Yang, K.E. Lee, K.E. Heena, S.K. Seo, B.S. Lee. // Growth Factors. – 2010. – Vol.28. – P.452–60.;

151. Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization / B. Almog, F. Shehata, B. Sheizaf, S.L. Tan, T. Tulandi // Fertil Steril. – 2011. – Vol.95(2) – P.525–527. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.011;

152. Effects of previous laparoscopic surgical diagnosis of endometriosis on pregnancy outcomes / H. Li, H.-L. Zhu, X.-H. Chang, Y. Li, Y. Wang, J. Guan, H. Cui // Chin Med J (Engl) – 2017. – Vol.130(4) – P. 428-433. doi: 10.4103/0366-69999.199840;

153. Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study / T. Hirata, G. Izumi, M. Takamura, A. Saito, A. Nakazawa, M. Harada, Y. Hirota, K. Koga, T. Fujii, Y. Osuga // Gynecol Endocrinol. – 2014. – Vol.30(10). – P.726-729;

154. Endometrial aromatase mRNA as a possible screening tool for advanced endometriosis and adenomyosis / J. Hatok, P. Zubor, S. Galo, R. Kirschnerova, D. Dobrota, J. Danko, P. Racay // Gynecol Endocrinol. – 2011. – Vol.27 (5). – P.331–6. doi: 10.3109/09513590.2010.491925;

155. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / D. Gupta, M.L. Hull, L. Miller, P.M. Bossuyt, N. Johnson, V. Nisenblat // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol.20, №4. – CD012165. doi: 10.1002/14651858.CD012165.;

156. Endometrial nerve fibers in women with endometriosis, adenomyosis, and uterine fibroids / X. Zhang, B. Lu, X. Huang, H. Xu, C. Zhou, J. Lin // Fertil Steril. – 2009. – Vol.92, №5. – P. 1799–801;

157. Endometriosis and pregnancy outcome: are pregnancies complicated by endometriosis a high-risk group? / K. Mekaru, H. Masamoto, H. Sugiyama, K. Asato, C. Heshiki, T. Kinjyo, Y. Aoki // Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol. – 2014. – Vol.172. – P. 36–9;

158. 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.2016.09020.;
159. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia / I.A. Brosens, I.A. Brosens, P. De Sutter, T. Hamerlynck, L. Imeraj, Z. Yao, B. Cloke, J.J. Brosens, M. Dhont // *Hum Reprod.* – 2007. – Vol.22. – P. 1725-1729.;
160. Endometriosis management prior to IVF / E. Vartanyan, K. Tsaturova, N. Petukhova, A. Markin, M. Uskova // *Gynecol Endocrinol.* – 2015. – Vol.31(Suppl.1). – P. 42-45. doi: 10.3109/09513590.2015.1086506;
161. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium / G. Leyendecker, M. Herbertz, G. Kunz, G. Mall // *Human reproduction (Oxford, England).* – 2002. – Vol.17, №10. – P. 2725-2736;
162. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome / O. Stephansson, H. Kieler, F. Granath, H. Falconer // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol.24, №9. – P. 2341-2347. doi: 10.1093/humrep/dep186.;
163. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease / J. Kitawaki, N. Kado, H. Ishihara, H. Koshihara, Y. Kitaoka, H. Honjo // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2002. – Vol.83, №1-5. – P.149–55;
164. Eng, C.W. Hysterosalpingography: current applications / C.W. Eng, P.H. Tang, C.L. Ong // *Singapore Med J.* – 2007. – Vol.48. – P.368–73;
165. 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;
166. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis / M.K. Mehaseb, R. Panchal, A.H. Taylor, L. Brown, S.C. Bell, M. Habiba // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol.95, №7. – P. 2228–35.;
167. Evaluation of procalcitonin and neopterin level in serum of patients with acute bacterial infection / B. Puorakbari, S. Mamishi, J. Zafari, H. Khairkhan,

M.H. Ashtiani, M. Abedini, S. Afsharpaiman, S.S. Rad // *Braz J Infect Dis.* – 2010. – Vol.14, №3. – P. 252-255;

168. Exogenous neopterin causes cardiac contractile dysfunction in the isolated perfused rat heart / J. Margreiter, A. Schlager, A. Balogh, H. Maier, D. Balogh, K.H. Lindner, D. Fuchs, W. Schobersberger // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2000. – Vol.32, №7. – P. S1265–1274;

169. Expression of apoptosis-related proteins in adenomyotic uteri treated with danazol and GnRH agonists / K. Ueki, K. Kumagai, H. Yamashita, Z.L. Li, M. Ueki, Y. Otsuki // *Int J Gynecol Pathol.* – 2004. – Vol.23, №3. – P. 248–58;

170. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 in adenomyosis and endometrial polyps and its correlation with angiogenesis / C. Tokyol, F. Aktepe, FH. Dilek, O. Sahin, D.T. Arioiz // *Int J Gynecol Pathol.* – 2009. – 28, №2. – P. 148–56;

171. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis / F. Wang, H. Li, Z. Yang, X. Du, M. Cui, Z. Wen // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol.91, №5. – P.1681-1685. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.164;

172. Expression of tyrosine kinase receptor B in eutopic endometrium of women with adenomyosis / Y. Huang, W. Zheng, L. Mu, Y. Ren, X. Chen, F. Liu // *Arch Gynecol Obstet.* – 2011. – Vol.283, №4. – P.775–80;

173. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor- 1alpha (HIF-1alpha), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis / Gio Goteri, G. Lucarini, N. Montik, A. Zizzi, D. Stramazzotti, G. Fabris, A.L. Tranquilli, A. Ciavattini // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2009. – Vol.28. –P.157-163. doi: 10.1097/PGP.0b013e318182c2be;

174. Expression of the vascular endothelial growth factor receptor neuropilin-1 in the human endometrium / A.P. Hess, A. Schanz, D.M. Baston-Buest, J. Hirchenhain, M.A. Stoff-Khalili, P. Bielfeld, J.S. Kruessel // *J Reprod Immunol.* – 2009. – Vol.79, №2. – P.129-36.doi: 10.1016/j.jri.2008.09.001.;

175. Ezaki, K. Immunohistologic localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis / K. Ezaki, H. Motoyama, H. Sasaki // *Obstet.*

Gynecol. 2001. – Vol.98 (№ 5. Pt. 1). – P.815–819. doi:10.1016/S0029-7844(01)01554-X;

176. Falconer, H. Pregnancy outcomes in women with endometriosis / H. Falconer // *Semin Reprod Med.* – 2013. – Vol.31 – P.178–182;

177. Fawzy, M. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial / M. Farzy, Y Mesbah. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2015. – Vol. 292(6). – P.1267-71. doi: 10.1007/s00404-015-3755-5.;

178. Garcia-Segura, LM. Aromatase in the brain: not just for reproduction anymore / L.M. Garcia-Segura // *J Neuroendocrinol* – 2008. – Vol.20. – P.705-712;

179. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. / A. Woods, D.J. Brull, S.E. Humphries, H.E. Montgomery // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol.21, №19. – P. 1574-83;

180. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas / H. Ishihara, J. Kitawaki, N. Kado, H. Koshiba, S. Fushiki, H. Honjo // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol.79, Suppl 1. – P.735–42;

181. Gunko, V.O. Proteomic Profiling of the Blood Serum for Prediction of Premature Delivery / V.O. Gunko, T.N. Pogorelova, V.A. Linde // *Bull Exp Biol Med.* – 2016. – Vol.161(6). – P. 829-832;

182. Hadjiargyrou, M. Temporal expression of the chondrogenic and angiogenic growth factor CYR61 during fracture repair / M. Hadjiargyrou, W. Ahrens, C.T. Rubin // *J Bone Miner Res.* – 2000. – Vol.15(6). – P.1014-1023.;

183. Hinck, L. The versatile roles of “axon guidance” cues in tissue morphogenesis / L. Hinck // *Dev Cell.* – 2004. – Vol.7. – P.783–93;

184. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study / N.E. Bergen, V.W.

Jaddoe, S. Timmermans, A. Hofman, J. Lindemans, H. Russcher, H. Raat, R.P. Steegers-Theunissen, E.A. Steegers //BJOG. – 2012. – Vol.119(6). – P.739-751.;

185. Huang, F.Y. [Expression of Bcl-2 and Bax protein in endometriosis] /F.Y. Huang, Q.H. Lin, X.L. Fang // [Article in Chinese] Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2003. – Vol. 28(2). – P. 102-6;

186. 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.;

187. 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;

188. Identification of functional estrogen response elements in the gene coding for the potent angiogenic factor vascular endothelial growth factor / S.M. Hyder, Z. Nawaz, C. Chiappetta, G.M. Stancel // Cancer Res. – 2000. – Vol.60, №12. – P.3183-90;

189. Immunoreactivity of progesterone receptor isoform B, nuclear factor kappaB, and IkappaBalpha in adenomyosis / J. Nie, Y. Lu, X. Liu, S.W. Guo // Fertil Steril. – 2009 – Vol.92, №3. – P.886–9;

190. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors / Yu. Asanuma, C.P. Chung, A. Oeser, A. Shintani, E. Stanley, P. Raggi, C.M. Stein // J. Rheumatol. – 2006. – Vol.33. – P.539-45.;

191. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in the ectopic endometrium of adenomyosis does not correlate with serum estradiol and progesterone levels / Y.Z. Chen, J.H. Wang, J. Yan, Y. Liang, X.F. Zhang, F. Zhou // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2013. – Voll.173. – P.88–93.;

192. Increased immunoreactivity to SLIT/ROBO1 and its correlation with severity of dysmenorrhea in adenomyosis / J. Nie, X. Liu, Y. Zheng, J.G. Geng, S.W. Guo // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol.95, №3. – P. 1164–7;
193. Increased Interlukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis / T. Harada, H. Yoshioka, S. Yoshida, T. Iwabe, Y. Onohara, M. Tanikawa, N. Terakawa // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol.176 (3). – P.593–7;
194. Increased microvessel density in adenomyosis uteri. / Schindl M, Birner P, Obermair A, Kiesel L, Wenzl R. // *Fertil Steril.* – 2001. – Vol.75, №1. – P.131–5;
195. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women / X. Garcia-Moll, D. Cole, E. Zouridakis, J.C. Kaski // *Heart* – 2000. – Vol.83. – P.346-50;
196. Interleukin-4 and prostaglandin E2 synergistically up-regulate 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in endometrioma stromal cells / Y. Urata, Y. Osuga, I. Akiyama, M. Nagai, G. Izumi, M. Takamura, A. Hasegawa, M. Harada, T. Hirata, Y. Hirota, O. Yoshino, K. Kogo, S. Kosuma // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol.98, №4. – P. 1583-90. doi: 10.1210/jc.2012-3475.;
197. Innervation of endometrium and myometrium in women with painful adenomyosis and uterine fibroids / X. Zhang, B. Lu, X. Huang, H. Xu, C. Zhou, J. Lin // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol.94, №2. – P.730–7;
198. 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.;
199. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study / R.M. Hadfield, S.J. Lain, C.H. Raynes-Greenow, J.M. Morris, C.L. Roberts // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol.24, №9. – P.2348–52. doi: 10.1093/humrep/dep123.;
200. Jeng, C.-J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a

systematic review / C.-J. Jeng, L. Chuang, J. Shen // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol.15(6). – P.767-773. doi: 10.1517/14656566.2014.888414.;

201. Jørgensen, F.S. [Ultrasonography of pregnant women in Denmark 1994– 1995–description of its development since 1989–1990] [Article in Danish] / F.S. Jørgensen // *Ugeskr Laeger.* – 1998. – Vol.160, № 28. – P.4205–10;

202. Kim, M.L. Clinical applications of levonorgestrel-releasing intrauterine system to gynecologic diseases / M.L. Kim, S.J. // *Seong Obstet Gynecol Sci.* – 2013. – Vol.56, №2. – P.67-75. doi: 10.5468/OGS.2013.56.2.67;

203. Kitawaki, J. Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease / J. Kitawaki // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2006. – Vol.20, №4. – P.493–502;

204. Kurjak, A. Transvaginal color Doppler. Second edition / A. Kurjak, S. Kupesic. – The Parthenon publishing group. New York. London, 2000. – 205p.;

205. Laparoscopic excision of miometrial adenomyomas in patients with adenomyosis uteri and main symptoms of severe dysmenorrheal and hypermenorrhea / M. Morita, Y. Asakawa, M. Nakakuma, H. Kubo // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2004. – Vol.11, №1. – P.86-89;

206. Leptin, its receptor and aromatase expression in deep infiltrating endometriosis / H.F. Gonçalves, C. Zendron, F.S. Cavalcante, V. Aicele, M.A. Oliveira, J.H. Manaia, M.A. Babinski, C.F. Ramos // *J Ovarian Res.* – 2015. – Vol.5, №8. – P.53 doi: 10.1186/s13048-015-0180-0.;

207. Lessey, B.A. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis—it is affected: let me show you why / B.A. Lessey, J.J. Kim // *Fertil Steril.* – 2017. [Article in press] doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.031;

208. Lessey, B.A. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone / B.A. Lessey, S.L. Young // *Semin Reprod Med.* – 2014. – Vol.32, №5. – P.365-75. doi: 10.1055/s-0034-1376355.;

209. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window /

Y. Xiao, X. Sun, X. Yang, J. Zhang, Q. Xue, B. Cai, Y. Zhou // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol.94, №1. – P. 85-89. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03012.;

210. Leyendecker, G. Endometriosis is an entity with extreme pleiomorphism / G. Leyendecker // *Hum Reprod.* – 2000; 15, №1. – P. 4-7;

211. Leyendecker, G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair / G. Leyendecker, L. Wildt, G. Mall // *Arch Gynecol Obstet.* – 2009. – Vol.280, №4. – P. 529-538;

212. Li, T. Matrix metalloproteinase-2 and - 9 expressions correlated with angiogenesis in human adenomyosis / T. Li, Y.G. Li, D.M. Pu // *Gynecol Obstet Invest.* – 2006. – Vol.62, №4. – P. 229- 235;

213. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma / Y. Ota, M. Andou, S. Yanai, S. Nakajima, M. Fukuda, M. Takano, S. Kurotsuchi, K. Ebisawa, T. Hada, I. Ota // *JEPPD* – 2015. – Vol.7, №2. – P. 63-67. doi: 10.5301/je.5000219.;

214. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis / M. Momoeda, T. Harada, N. Terakawa, T. Aso, M. Fukunaga, H. Hagino, Y. Taketani // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2009. – Vol.35(6). – P. 1069–1076;

215. Maeda, N. Aberrant expression of intercellular adhesion molecule-1 and killer inhibitory receptors induced immune tolerance in women with endometriosis / N. Maeda, C. Izumiya, H. Oguri, T. Kosume, Y. Yamamoto, T. Fukaya // *Fertil. Steril.* – 2002. – Vol.77, №4. – P.679-683;

216. McCormack, P.L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis / P.L. McCormack // *Drugs* – 2010. – Vol.70, №16. – P. 2073-88. doi: 10.2165/11206320-000000000-00000.;

217. McClelland R.A., Wilson D., Leake R et al. A multicenter study into the reliability of steroid receptor immunocytochemical quantification // *European Journal of Cancer.* - 1991. – Vol.27. - №6. – P.711-715;

218. Mehaseb, M.K. Neonatal administration of tamoxifen causes disruption of myometrial development but not adenomyosis in the C57/BL6J

mouse / M.K. Mehasseb, S.C. Bell, M.A. Habiba // *Reproduction*. – 2010. – Vol.139, №6. – P. 1067–75;

219. Mehasseb, M.K. The effects of tamoxifen and estradiol on myometrial differentiation and organization during early uterine development in the CD1 mouse / M.K. Mehasseb, S.C. Bell, M.A. Habiba // *Reproduction*. – 2009. – Vol.138, №2 – P341–50;

220. Management of infertile women with pelvic endometriosis: a literature review / E. Guinard, P. Collinet, C. Lefebvre, G. Robin, C. Rubod // *Minerva Ginecol*. – 2017. – Vol.69, №2. – P. 178-189. doi: 10.23736/S0026-4784.16.03989-7.;

221. Menorrhagia and adenomyosis in a patient with hyperhomocysteinemia, recurrent pelvic vein thrombosis and extensive uterine collateral circulation treatment by supracervical hysterectomy / F. Nawroth, T. Schmidt, D. Foth, P. Landwehr, T. Römer // *Eur. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2001. – Vol.98, №2. – P.240-243;

222. Meredith, S.M. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis / S.M. Meredith, L. Sanchez-Ramos, A.M. Kaunitz // *Am J Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol.201, №1. – P. 107.e1-6;

223. Moat, S.J. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? / S.J. Moat // *Ann. Clin. Biochem*. – 2008. – Vol.45. (Pt 4)– P. 345–348;

224. MR imaging of the uterus and cervix in healthy women: determination of normal values / E.A. Hauth, H.J. Jaeger, H. Libera, S. Lange, M. Forsting // *Eur. Radiol*. – 2007. – Vol.17 (3). – P.734–742;

225. MRI, US or real-time virtual sonography in the evaluation of adenomyosis? / V. Vinchi, M. Saldari, M.E. Sergi, S. Bernardo, G. Rizzo, M.G. Perpora, C. Catalano, L. Manganaro // *Radiol Med*. – 2017. – Vol.122, №5. – P.361-368. doi: 10.1017/s11547-017-0729.;

226. Myatt, L. Preeclampsia: syndrome or disease? / L. Myatt, J.M. Roberts // *Curr Hypertens Rep.* – 2015. – Vol.17, №11. – P. 83. doi: 10.1007/s11906-015-0595-4.;
227. Naftalin, J. The endometrial-myometrial junction: a fresh look at a busy crossing / J. Naftalin, D. Jurkovic // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 34, №1. – P.1-11;
228. Neopterin as a marker for immune system activation / C. Murr, B.Widner, B. Wirleitner, B. Fuchs // *Curr. Drug Metabol.* – 2002. – Vol.3, №2. –P. 175–187;
229. Neopterin as a biomarker of immune response in cancer patients / B. Melichar, M. Spisarová, M. Bartoušková, L.K. Krčmová, L. Javorská, H. Študentová // *Ann Transl Med.* – 2017. – Vol.5, №13. – P.280. doi: 10.21037/atm.2017.06.29.;
230. Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata / J. Kitawaki, H. Obayashi, H. Ishihara, H. Koshiba, I. Kusuki, N. Kado, K. Tsukamoto, G. Nasegawa, H. Honjo // *Hum Reprod.* – 2001. – Vol.16, №1. – P.51–5;
231. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis / Y.J. Chen, H.Y. Li, C.H. Huang, N.F. Twu, M.S. Yen, P.H. Wang, T.Y. Chou, Y.N. Liu, K.S. Chao, M.H. Yang. // *J Pathol.* – 2010. – Vol.222. – P.261–70. doi: 10.1002/path.2761.;
232. 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. – №8ю – P.2028–2035.;
233. Ota, H. Stromal vascularization in the endometrium during adenomyosis / H. Ota, T. Tanaka // *Microsc Res Tech.* – 2003. – Vol.60, №4. – 445–9;

234. Ota, H. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis / H. Ota, S. Igarashi, T. Tanaka // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol.75, №4. – P. 785-790;

235. Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders / C. Nayki, U. Nayki, M. Gunay, M. Kulhan, M. Çankaya, A. Humeyra Taskin Kafa, G. Balci // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 46, №3. – P. 243-247. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.02.002.;

236. Parkin, K.L. Uterine Leukocyte Function and Dysfunction: A Hypothesis on the Impact of Endometriosis / K.L. Parkin, A.T. Fazleabas // *Am J Reprod Immunol.* – 2016. – Vol.75, №3. – P. 411-7. doi: 10.1111/aji.12487.;

237. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms / S. Vannuccini, C. Tosti, F. Carmona, S.J. Huang, C. Chapron, S.W. Guo, F. Petraglia // *Reprod Biomed Online.* – 2017. – pii: S1472-6483(17)30296-1. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.;

238. Periconceptional intake of vitamins and fetal death: a cohort study on multivitamins and folate / E.A. Nohr, J. Olsen, B.H. Bech et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol.43, №1. – P. 174-184;

239. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patientsevaluated for infertility / H. Jørgensen, A.S. Hill, M.T. Beste, M.P. Kumar, E. Chiswick, P. Fedorcsak, K.B. Isaacson, D.A. Lauffenburger, L.G. Griffith, E. Qvigstad // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol.107, №5. – P. 1191-1199.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.03013.;

240. Perioperative treatment with human recombinant interferon-gamma: a randomized double-bind clinical trial / C. Schinkel, K. Licht, S. Zedler, S. Schinkel, D. Fuchs, E. Faist // *Shock* – 2001. – Vol.16, №5. – P. 329–333;

241. Physiological uptake of 18F-fluorodeoxyglucose in uterine endometrium and myometrium: correlation with uterine motility evaluated by cine magnetic resonance imaging / A. Kido, Y. Nakamoto, S. Nashizawa, A. Yamamoto, K. Fujimoto, H. Okada, K. Togashi // *Acta Radiol.* – 2009. – Vol.50, №4. – P. 455-61;

242. Polymorphisms and plasma soluble levels of E-selectin in patients with chronic hepatitis B virus infection / S. Wu, X. Zhou, H. Yang, J. Yin, C. Cai, F. Zheng // Clin. Chem. Lab. Med. – 2009. – Vol.47, № 2. – P. 159–164. doi: 10.1515/CCLM.2009.035;

243. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas / K. Adachi et al. // Gynecol Endocrinol. – 2016. Feb 18:1-4. [Epub ahead of print] doi: 10.3109/09513590.2016.1147547;

244. 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.;

245. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies / S. Fernando, S. Breheny, A.M. Jaques, J.L. Halliday, G. Baker, D. Healy //Fertil Steril – 2009. – Vol.91(2) – P.325–330. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.096;

246. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia / D.L. Healy, S. Breheny, J. Halliday, A. Jaques, D. Rushford, C. Garrett, J.M. Talbot, H.W. Baker // Hum. Reprod. 2010. – Vol.25, №1. – P.265–274;

247. Progesterone induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium / J. Kitawaki, H. Koshiba, H. Ishihara, I. Kusuki, K. Tsukamoto, H. Honjo // J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – Vol.85, №9. – P.3292–6;

248. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility / C. Maignien, P. Santulli, V. Gayet, M.C. Lafay-Pillet, D. Korb, M. Bourdon, L. Marcellin, D. de Ziegler // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol.216(3). – P.280.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1042.;

249. Quinn, M. Uterine innervation in adenomyosis / M. Quinn // J Obstet Gynaecol. – 2007. – Vol.27, №3. – P. 287–91;
250. Quinn, M.J. Differences in uterine innervation at hysterectomy / M.J. Quinn, N. Kirk // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – Vol.187, №6. – P.1515–9. Discussion P. 1519-20;
251. Raines, E.W. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease / E.W. Raines, N. Ferri // Lipid Res. – 2005. – Vol.46, №6. – P. 108-92;
252. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas / L. Benaglia, E. Somigliana, V. Vighi, G. Ragni, P. Vercellini, L. Fedele // Hum Reprod. – 2010. – Vol.25. –P.678–82. doi: 10.1093/humrep/dep464.;
253. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment / F. Petraglia, D. Homung, C. Seitz, T. Faustmann, S. Luisi, L. Lazzeri, T. Strowitzki // Arch Gynecol Obstet. – 2011. Vol. – 285, №1. – P. 167–173. Doi: 10.1007/s00404-011-1941-7.;
254. Remodeling of estrogen-dependent sympathetic nerve fibers seems to be disturbed in adenomyosis / M.L. Barcena de Arellano, J. Oldeweme, J. Arnold, A. Schneider, S. Mechsner // Fertil Steril. – 2013. – Vol.100. – P.801–9.;
255. Risk and prognosis of ovarian cancer in wmen 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;
256. 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;
257. Robo4 stabilizes the vascular network by inhibiting pathologic angiogenesis and endothelial hyperpermeability / C.A. Jones, N.R. London, H. Chen, K.W. Park, D. Sauvaget, R.A. Stockton, J.D. Wythe, W. Suh, F. Larrieu-Lahargue, Y.S. Mukouyama, P. Lindblom, P. Seth, A. Frias, N. Nishiya, M.H.

Ginsberg, H. Gerhardt, K. Zhang, D.Y. Li // *Nat Med.* – 2008. Vol.14, №4. – P.448–53;

258. Role of cytokines in the progression of endometriosis / T. Harada, A. Enatsu, M. Mitsunari, Y. Nagano, M. Ito, T. Tsudo, F. Taniguchi, T. Iwabe, M. Tanikawa, N. Terakawa // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2008. – Vol.47.(Suppl 1). – P.34–40;

259. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis / L. Carvalho, S. Podgaec, M. Bellodi-Privato, T. Falcone, M.S. Abrao // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2011. – Vol.18. – P.419–27.;

260. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from European clinical study program / T. Strowitzki, T. Faustmann, C. Gerlinger, U. Schumacher, C. Ahlers, C. Seitz // *Int J Womens Health* 2015. – Vol.7. – P. 393–401. Doi: 10.2147/IJWH.S77202.;

261. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment / N. Pluchino, J.M. Wenger, P. Petignat, R. Tal, M. Bolmont, H.S. Taylor, F. Bianchi-Demicheli // *Hum Reprod Update* – 2016. – Vol.22, №6. – P. 762–774. doi: 10.1093/humupd/dmw031;

262. Skorstad, M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study / M. Skorstad, A. Kent, M. Lieng // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2016. – Vol.95(11). – P. 1228–1234.;

263. SLIT2 axon guidance molecule is frequently inactivated in colorectal cancer and suppresses growth of colorectal carcinoma cells / A. Dallol, D. Morton, E.R. Maher, F.Latif // *Cancer Res.* – 2003. – Vol.63. – P.1054–8;

264. Slits and Roundabouts in cancer, tumour angiogenesis and endothelial cell migration / J.A. Legg, J.M. Herbert, P. Clissold, R. Bicknell // *Angiogenesis.* – 2008. – Vol.11, №1. – P.13–21. doi: 10.1007/s10456-008-9100-x.;

265. Sotnikova, N. Cytokine network of eutopic and ectopic endometrium in women with adenomyosis / N. Sotnikova, I. Antsiferova, A. Malyshkina // *Am J Reprod Immunol.* – 2002. – Vol.47, №4. – P. 251–5;

266. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging / G. Kunz, D. Beil, P. Huppert, G. Leyendecker // *Hum Reprod.* – 2000. – Vol.15(1). – P.76–82;

267. Terms, definition and measurements to describe the sonigraphic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group / F.P. Leone, D. Timmerman, Bourne T., L. Valentin, E. Epstein, S.R. Goldstein, H. Marret, A.K. Parsons, B. Gull, O. Istre, W. Sepulveda, E. Ferrazzi, T. van den Bosch // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol.35, №1. – P.103-112. doi: 10.1002/uog.7487.;

268. The abnormal expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with endometriosis / M. Huang, X. Li, P. Guo, Z. Yu, Y. Xu, Z. Wei // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2017. – Vol. 15(1):1. doi: 10.1186/s12958-016-0220-7.;

269. 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;

270. 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.;

271. The effect of prostaglandin E2 receptor (PTGER2) activation on growth factor expression and cell proliferation in bovine endometrial explants / S. Zhang, B. Liu, W. Mao, Q. Li, C. Fu, N. Zhang, Y. Zhang, L. Gao, Y. Sheng, J. Cao // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* – 2017. – Vol.122. – P. 16-23. doi: 10.1016/j.plefa.2017.06.012.;

272. The effect of uterine artery embolization on premenstrual symptoms in patients with symptomatic fibroids or adenomyosis / D. Jang, M.D. Kim, S.J. Lee, I.J. Kim, S.I. Park, J.Y. Won, D.Y. Lee // *J Vasc Interv Radiol.* – 2014. – Vol.25, №6. – P.833-838;

273. 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. – P.569-574.;

274. 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.0000000000000346.;

275. The Leicester Endometrial Needle Sampler: a novel device for endometrial and myometrial junctional zone biopsy /F. Al-Azzawi, M. Habiba, S.C. Bell // *Obstet Gynecol.* – 1997. – Vol.90. – P.470-472; doi: 10.1016/S0029-7844(97)00293-7;

276. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis / L. Manta, N. Suciu, O. Toader, R.M. Purcărea, A. Constantin, F. Popa // *J Med Life.* – 2016. – Vol.9, №1. – P. 3945.

277. 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.;

278. 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;

279. 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;

280. Tyrosine receptor kinase B (TrkB) protein expression in the human endometrium / D.L. Anger, B. Zhang, O. Boutross-Tadross, W.G. Foster // *Endocrine.* – 2007. – Vol.31. P.167–73.;

281. 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): 1475-83.e1-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.002.;
282. 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.;
283. 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;
284. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification / S. Gordts, J.J. Brosens, L. Fusi, I. Brosens // *Reprod. Bio Med. Online* – 2008. – Vol.17. – P.244–248;
285. Uterine adenomyosis: endovaginal YS and MR imaging features with histopathologic correlation / C. Reinhold, F. Tatazoli, A. Mehio, L. Wang M Atri, E.S. Sigelman, L. Rohoman. – *Radiographics.* – 1999. – Vol.19. –Spec No: S147-160;
286. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of *in vitro* fertilization implantation failure / A. Maubon, A. Faury, M. Kapella, M. Pouquet, P. Piver // *J Obstet Gynecol Res.* – 2010. – Vol.36, №3. – P. 611-618;
287. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis / G. Leyendecker, G. Kunz, M. Herbertz, D. Beil, P. Huppert, G. Mall, S. Kissler, M. Noe, L. Wildt // *Ann NY Acad Sci.* – 2004. –Vol.1034. – P. 338-355. Review;
288. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis--a cause for infertility / S. Kissler, N. Hamscho, S. Zangos, I. Wiegratz, S. Schlichter, C. Menzel, et al.. // *BJOG* – 2006. – Vol.113, №8. – P.902-908;
289. Utero-tubal sperm transport and its impairment in endometriosis and adenomyosis / S. Kissler, S. Zangos, I. Wiegratz, J. Kohl, A. Rody, R. Gaetje, N.

Doebert, L. Wildt, G. Kunz, G. Leyendecker, M. Kaufmann // *Ann N Y Acad Sci.* – 2007. – Vol. 1101. – P. 38-48;

290. Valentini AL, Speca S, Gui B, Soglia G, Micco M, Bonomo L. Adenomyosis: from the sign to the diagnosis. Imaging, diagnostic pitfalls and differential diagnosis: a pictorial review. *Radiol Med.* 2011;116:1267–87;

291. Vardareli E., Saricam T., Demirusru C., Gulbas Z. P selectin levels in chronic liver disease: relationship to disease severity // *Hepatogastroenterol.* – 2007. – Vol. 54, № 74. – P. 466–469;

292. Virological responseto interferon-a plus ribavirin decreases inflammation and endothelial dysfunction markers in HIV/HCV co-infected patients / M. Guzman-Fulgencio, J. Berenguer, I. F. de Castro, D. Micheloud, J.C. López, J. Costín, P. Miralles, R. Lorente, T. Aldamiz-Echevarria, M.Á. Muñoz-Fernández // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. –Vol. 66(3). – P.645–649;

293. Zhang, L. [Expression of bcl-2 protein in adenomyosis] / [Article in Chinese] L. Zhang, J. Li, M. Li // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2000. – Vol.39(9) – P. 533-5;

294. 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;

295. Yang, L. Effects of 17beta-estradiol on the maturation, nuclear factor kappa B p65 and functions of murine spleen CD11c-positive dendritic cells / L. Yang, Y. Hu, Y. Hou // *Mol Immunol.* – 2006.– Vol.43, №4. – P. 357-366;

296. 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;

297. 17β-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.;