

На правах рукописи



АКСЕНЕНКО

Артем Анатольевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКО
ПРИ ДИФФУЗНОМ АДЕНОМИОЗЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Мишиева Нона Годовна

доктор медицинских наук, профессор

Гус Александр Иосифович

Официальные оппоненты:

Гзгзян Александр Мкртичевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отделение вспомогательных репродуктивных технологий, руководитель.

Давыдов Александр Ильгизирович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита состоится «16» ноября 2021 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Aksenenko%20AA-disser.pdf?1187689527>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Несмотря на длительность научных исследований, достаточную клиническую практику и пристальное внимание специалистов к проблеме эндометриоза, это заболевание остается, с одной стороны, наиболее распространенным в гинекологической практике, с другой стороны, наименее изученным [Адамян Л.В. и соавт., 2006; Halvorson L.M. et al., 2020]. В структуре генитального эндометриоза на долю эндометриоза тела матки приходится от 70 до 90% [Бурлев В.А., 2003]. Его высокая частота в репродуктивном возрасте (до 70%), тяжелые клинические проявления: меноррагии (50%), дисменорея (30%); хроническая тазовая боль и бесплодие (20%), резко снижающие качество жизни, – придают обсуждаемой проблеме особую социальную и медицинскую значимость [Адамян Л.В. и соавт., 2006; Benagiano G. et al. 2011; Garavaglia E. et al., 2015; Давыдов А.И. и соавт., 2021; Bourdon M. et al., 2021].

Современные воззрения на представленные отличительные механизмы патогенеза, принципиальные различия гистопатологии внутреннего и наружного эндометриоза позволяют рассматривать «внутренний эндометриоз» как особое самостоятельное заболевание с термином «аденомиоз» [Давыдов А.И. и соавт., 2021]. Последнее нашло отражение в Международной классификации болезней 11-го пересмотра, где аденомиоз вынесен из раздела «эндометриоз» в отдельно стоящую рубрику [WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics.].

Следует признать, что аденомиоз, среди таких форм как наружный генитальный эндометриоз и эндометриоидные кисты яичников, является наиболее неразрешимой проблемой. Работ по влиянию аденомиоза на репродуктивную функцию женщины крайне мало [Donnez J., 2018; Garcia-Velasco J. A., 2020], и в большинстве из них бесплодие и невынашивание беременности ассоциируется со снижением имплантационного потенциала эндометрия [Salamansen L.A., 2007; Yen C.F. et al., 2017; Mahajan N., 2018;

Prasnikar E. et al., 2020]. Среди других причин выделяют нарушение половой функции вследствие диспареунии, овуляторные нарушения или недостаточность лютеиновой фазы [Brosens J. et al., 2004; Адамян Л.В. и соавт., 2006]. Однако ни одна из представленных точек зрения на сегодняшний день всесторонне не изучена. В связи с чем проблема аденомиоза и бесплодия остается до конца не решенной и инициирует новые задачи: необходимость использования различных способов лечебного воздействия как в качестве самостоятельной терапии аденомиоза, так и в плане подготовки к предстоящим программам ЭКО [Levgur M., 2007; Cho S., 2008; Badawy A.M., 2012; Niu Z., 2013; Park C.W. et al., 2016]. Рекомендации ряда работ использовать антиэстрогенную терапию не повышали частоту наступления беременности в естественном цикле [Hughes E. et al., 2007], что укрепило мнение некоторых специалистов о необходимости использования программы ЭКО у всех инфертильных пациенток с аденомиозом [Tamura H. et al., 2016; Dueholm M., 2017].

До настоящего времени не определены методы подготовки пациенток, немногочисленны и подчас противоречивы сообщения о влиянии подготовительной терапии на исходы ВРТ [Tamura H. et al., 2016; Dueholm M., 2017]. В связи с этим нет четких рекомендаций по подготовке больных к проведению программы ЭКО. Последние годы ознаменованы повышенным интересом к проблеме аденомиоза, причем этот интерес носит как исследовательский характер, а именно установление этиологии и патогенеза заболевания, так и чисто практический – определение возможного влияния аденомиоза на репродукцию женщины: бесплодие, невынашивание беременности, неудачи ЭКО [Vercellini P. et al., 2014; Younes G., 2017; Sharma S. et al., 2019]. Следует заметить, что ученые находятся только в начале пути и четких представлений о том, что же такое аденомиоз и как он влияет на репродуктивную функцию женщины, сегодня мы не имеем.

Существует проблема достоверной неинвазивной диагностики аденомиоза, особенно его начальных форм, частоты встречаемости

аденомиоза у бесплодных пациенток и значения этого заболевания в формировании репродуктивных нарушений – бесплодия и невынашивания беременности [Bazot M. et al., 2001; Campo S., 2012; Naftalin J. et al., 2012; Naas D. et al., 2013; Tamaresis J.S. et al., 2014; Tan J. et al., 2019]. Эти проблемы широко обсуждаются в литературе, решению некоторых из них посвящено настоящее исследование.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на значительное число исследований в области изучения этиологии и патогенеза различных форм эндометриоза, а также его влияния на частоту наступления беременности и репродуктивную функцию женщины, на сегодняшний день нет четкого и комплексного понимания в вопросах решения этих проблем, что обуславливает различные подходы к диагностике и лечению эндометриоза. [Mavrellos D. et al., 2017; Younes G., 2017; Bourdon M. et al., 2020].

Аденомиоз, как одна из форм эндометриоза, является наименее изученным заболеванием [Peric H., 2006]. Не установлены четкие диагностические критерии патологии, не определено влияние аденомиоза на репродуктивную функцию женщины, нет четкого обоснования необходимости применения и эффективности различных терапевтических подходов к лечению аденомиоза на подготовительном этапе перед ЭКО [Адамян Л.В., 2013; Benagiano G., 2015; Garavaglia E. et al., 2015; Vannuccini S. et al., 2018].

Широкое использование методов ВРТ для лечения различных форм бесплодия обуславливает возрастающее внимание к аденомиозу как возможной причине нарушения имплантационных компетенций эндометрия в решении проблемы неудач программ ЭКО.

Указанные вопросы недостаточно освещены в литературе и не решены в клинической практике.

Цель исследования

Повышение эффективности программ ЭКО при диффузных формах аденомиоза путем детализации диагностических критериев заболевания, разработки индивидуальных методов подготовки с учетом стадии выраженности патологического процесса и состояния репродуктивной системы женщины.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости диффузного аденомиоза среди пациенток, страдающих бесплодием и нуждающихся в проведении программы ЭКО.
2. Провести клинико-лабораторную и инструментальную оценку состояния репродуктивной системы пациенток, стадии выраженности аденомиоза и выделить группы пациенток для дальнейшего лечения.
3. Представить сравнительную эффективность гормональной терапии аденомиоза (КОК, Диенгест, аГнРГ) с учетом переносимости лекарственных средств, клинико-лабораторных данных, эхографической оценки состояния органов малого таза с детальным исследованием состояния мио- и эндометрия.
4. Исследовать морфологические особенности состояния эндометрия и его рецепторного аппарата иммуногистохимическими методами у пациенток выделенных групп исходно и динамику их изменений на фоне терапии.
5. Осуществить сравнительную оценку эффективности программ ЭКО после проведенного лечения аденомиоза и без такового у пациенток репрезентативных групп.
6. Разработать дифференцированную тактику подготовки пациенток с различными стадиями аденомиоза к проведению программы ЭКО.

Научная новизна

Многофакторный анализ клинических и инструментальных методов обследования пациенток с неудачными попытками ЭКО позволил установить наличие диффузного аденомиоза у 27,1%. Подтверждено приоритетное значение эхографического исследования матки для диагностики и классификации аденомиоза. Установлено, что аденомиоз не сказывается на показателях овариального резерва и функциональной активности яичников. Установлено, что при II и III стадиях распространения аденомиоза нарушена рецептивность эндометрия по типу локальной гиперэстрогении, что может являться причиной бесплодия и неудач ЭКО. Аденомиоз I стадии распространения не следует рассматривать как патологию, приводящую к репродуктивным нарушениям, тогда как при его II и III стадиях распространения репродуктивные нарушения обусловлены или патологией матки, или её сочетанием с другими факторами бесплодия. Предложены предшествующие ЭКО виды терапии аденомиоза при различных стадиях заболевания и оценена их эффективность. Показано, что при аденомиозе II стадии распространения предварительное лечение способствует повышению результативности ЭКО, в то время как при III стадии процесса (тяжелых формах) аденомиоза, несмотря на улучшение состояния миометрия и показателей рецептивности эндометрия, результаты лечения бесплодия остаются низкими.

Практическая значимость

Проведенное исследование позволяет рекомендовать для клинической практики тактику ведения пациенток программ ЭКО с установленным диагнозом «аденомиоз» и неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Было доказано, что аденомиоз I стадии распространения не требует лечения, так как не является причиной бесплодия и неудачных попыток ЭКО. При II и III стадиях его распространения нарушается рецептивность эндометрия, что

может объяснять неблагоприятные попытки ЭКО и требует предварительного лечения. При II стадии выраженности аденомиоза препаратом выбора является Диеногест, обеспечивающий хороший терапевтический эффект при подготовительном лечении и повышение эффективности программ ЭКО. При аденомиозе III стадии распространения более значимые результаты были получены при назначении аГнРГ, однако эффективность программ ЭКО не превысила 12-15% беременностей на попытку лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. У 27,1% пациенток с неудачными попытками ЭКО диагностируется наличие аденомиоза, при этом аденомиоз и стадия его распространения не влияют на состояние овариального резерва, функциональную активность яичников, динамику фолликулогенеза, овуляцию и функцию желтого тела.

Основным методом диагностики и классификации аденомиоза является ультразвуковое исследование матки при сравнении с гистероскопией (чувствительность 77,6%, специфичность 66,7%).

2. Аденомиоз II и III стадии распространения приводит к нарушению рецептивности эндометрия, что позволяет считать эти формы аденомиоза самостоятельными или дополнительными факторами бесплодия, тогда как состояние эндометрия при I стадии аденомиоза не отличается от такового в норме.

3. Аденомиоз I стадии распространения не является причиной бесплодия, неудач ЭКО и не требует дополнительного лечения. При II и III стадиях аденомиоза предварительное лечение улучшает результативность программ ЭКО, при этом препаратами выбора при II стадии аденомиоза является Диеногест, при III стадии – аГнРГ.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в выборе темы научной работы, разработке цели и задач исследования, в проведении лабораторных исследований и интерпретации их результатов, в обобщении и статистической обработке полученных данных. Автор лично осуществлял обследование пациенток, в том числе инструментальными методами, подготовку больных, проведение программ ЭКО, оценку эффективности лечения. Автором проведены обобщение полученных результатов и их статистическая обработка.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Апробация результатов

Работа обсуждена на межклинической конференции сотрудников 1-го гинекологического отделения Института репродуктивной медицины (03 февраля 2021г) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (4 марта 2021г, протокол №1).

Внедрение результатов исследования в практику

Алгоритм ведения пациенток, сформированный на основании проведенного исследования, внедрен в практическую деятельность Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Результаты работы используются на лекциях,

обучающих семинарах для ординаторов, врачей, стажеров симуляционного центра и научно-образовательного центра ВРТ им. Фредерика Паулсена.

По теме диссертации опубликованы 3 печатные работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа представлена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 рисунками, 26 таблицами. Библиографический указатель включает 149 литературных источников, из числа которых 22 – на русском языке и 127 – на английском.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Отбор пациентов для проведения настоящего исследования осуществлялся на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России

В 1-м гинекологическом отделении Института репродуктивной медицины проведено проспективное обследование 731 пациентки, нуждающейся в лечении бесплодия методами ЭКО и имеющей 3 и более неэффективных попыток лечения в анамнезе. Была выделена группа из 198 пациенток с диагнозом «аденомиоз», установленном при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Все пациентки обследованы в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №107н от 30.08.2012 года "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". Исходя

из цели и задач исследования, на первом этапе проведена верификация диагноза с использованием клинических и инструментальных методов обследования пациенток. Определена приоритетность диагностических тестов в постановке диагноза «аденомиоз». Дизайн исследования представлен на рис. № 1



Рис. 1. Дизайн исследования

Из 198 пациенток с установленным диагнозом «аденомиоз» были выделены 128 (составивших основную группу исследования), которым в качестве подготовительной проводилась терапия аГнРГ, КОК и Диеногест в течение 3 месяцев в непрерывном режиме. Группу сравнения составили 70 пациенток репрезентативного возраста с наличием аденомиоза и без предварительной терапии. Для доказательности полученных результатов, в том числе и сравнительной оценки функционального состояния репродуктивной системы, рецептивных свойств эндометрия в норме и у пациенток с аденомиозом, была сформирована группа контроля из 30

фертильных женщин с регулярным, овуляторным менструальным циклом. У 128 пациенток основной группы и у 30 фертильных женщин группы контроля проведено комплексное обследование с использованием клинических, инструментальных, морфологических и иммуногистохимических методов. Для назначения лечения аГнРГ, КОК, содержащими Диенгест, и Диенгестом основная группа исследования произвольным образом (метод конвертов) была разделена на соответствующие подгруппы: А, В и С. Влияние различных групп препаратов на морфологические параметры матки и рецептивность эндометрия оценивалось спустя три месяца с использованием тех же методов обследования. На завершающем этапе работы всем пациенткам основной группы и группы сравнения проводили программы ЭКО и определяли их эффективность. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью таблиц «Microsoft Excel» и статистического пакета IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corp., США). Статистически значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследование 731 женщины в возрасте 34,3 ($\pm 4,3$) лет, имеющих неудачные результаты программ ЭКО, позволило выделить группу из 198 пациенток репродуктивного возраста (27,1%), у которых не выявлены факторы, способные влиять на исходы лечения, кроме имеющегося указания на наличие аденомиоза. При этом в предыдущих циклах ЭКО у всех пациенток было получено от 2 до 9 эмбрионов хорошего качества, перенос которых не менее чем в 3-х попытках не привел к наступлению беременности. Предложенная гипотеза, согласно которой патоморфологические изменения матки при «аденомиозе» могут явиться причиной нарушения имплантации и неудач ЭКО, явилась «отправной точкой» для выполнения настоящего исследования.

Для подтверждения информативности используемого метода выявления аденомиоза и выделения стадии выраженности патологического

процесса при решении первой задачи проведен сравнительный анализ диагностической ценности эхографии и других методов исследования.

Ранжирование клинических симптомов аденомиоза и результатов инструментального обследования позволило определить ультразвуковое исследование в качестве основного и вполне достаточного метода диагностики аденомиоза и стадии его распространения. Наше заключение находит подтверждение в многочисленных научных публикациях [Демидов В.Н. и соавт., 1997; Dueholm M. et al., 2007; Naftalin J. et al., 2012; Campbell S., 2019; Chapron C. et. al., 2020].

На рис. № 2 представлена ROC-кривая взаимосвязи методов обследования пациенток при ГС относительно УЗИ.

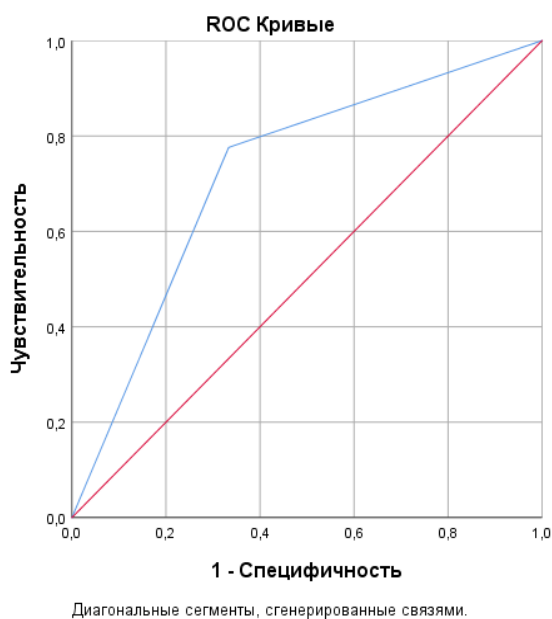


Рис. 2. ROC-кривая взаимосвязи методов обследования пациенток ГС относительно УЗИ.

Представленный анализ демонстрирует преимущество трансвагинальной эхографии по сравнению с гистероскопией (чувствительность 77,6%, специфичность 66,7%). Тем не менее гистероскопия, по-нашему мнению, является необходимой процедурой при подозрении на наличие аденомиоза, так как позволяет не только уточнить диагноз, но, и в первую очередь, провести морфологическое исследование

эндометрия и устранить нередко сопутствующие аденомиозу патологические изменения в нем.

Ориентируясь на результаты инструментального исследования и используя эхографическую семиотику диффузного аденомиоза классификации Демидова В.Н., Хачатрян А.Н. (1997г.) в зависимости от стадии патологического процесса, были выделены 3 группы: I стадия распространения была зафиксирована у 39,1% пациенток ($n = 50$); II стадию имели 40,6% пациенток ($n = 52$), III стадию распространения – 20,3% пациенток ($n = 26$). Распределение больных по стадиям аденомиозного процесса представлено на рис. № 3

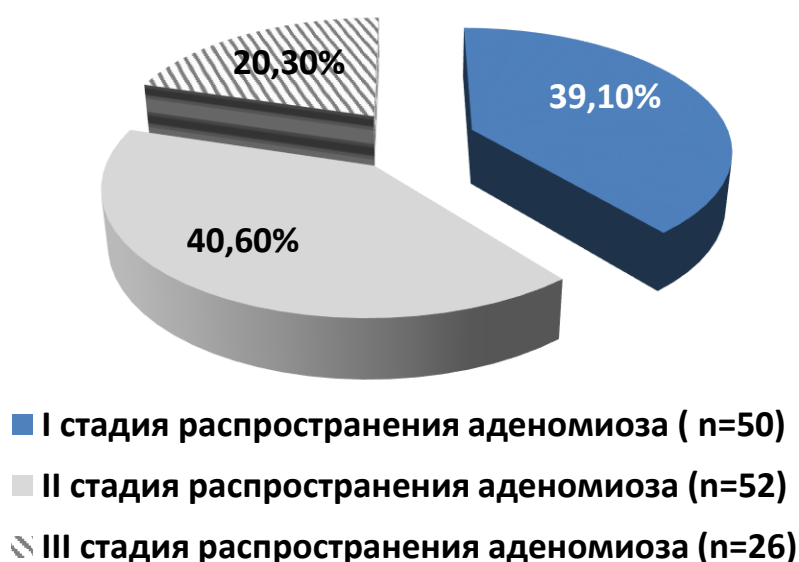


Рис. 3. Распределение больных по стадиям аденомиозного процесса.

Проведенное нами исследование позволило опровергнуть одну из распространенных гипотез, объясняющих бесплодие при аденомиозе нарушениями фолликулогенеза и овуляции [Адамян Л.В. и соавт., 2006; Кулаков В.И. и соавт., 2011]. Так, показатели фолликуло-стероидогенеза в течение менструального цикла у пациенток основной и контрольной групп соответствовали таковым у женщин репродуктивного возраста, а уровни прогестерона на 20-22-й день менструального цикла подтверждали наличие

овуляции и достаточности лютеиновой фазы. Кроме этого, концентрации АМГ свидетельствовали о нормальном овариальном резерве у обследуемых пациенток обеих групп. Уровни гормонов у пациенток групп контроля и исследования не отличались.

Более того, как уже отмечалось, аденомиоз и стадия его выраженности не отражались на состоянии овариального резерва, функциональных характеристиках менструального цикла и овуляции.

Вместе с тем показатели динамики роста эндометрия в течение менструального цикла отличались от соответствующих у фертильных женщин и характеризовались следующими эхографическими признаками: расширением полости матки на 3-5-й дни менструального цикла в 22,2% случаев, утолщенным эндометрием в 25,3%, преовуляторным тонким (менее 7 мм) в 37,4%, отсутствием его трехслойности – в 47,5%, преимущественно тонким (менее 7 мм) на 20-22-й дни менструального цикла – в 37,4%, и утолщенным (более 12 мм) – в 17,2%, сочетанием признаков – в 41,4% всех случаев.

Для определения рецептивных свойств в биоптатах эндометрия изучались наиболее значимые, используемые традиционно в клинической практике маркеры: CD56, CD138, LIF2/200, рецепторы к эстрогенам (ER), к прогестерону (PgR), соотношение рецепторов прогестерона к рецепторам эстрогенов (PgR/ER) и количество зрелых пиноподий. Было показано, что у пациенток основной группы по сравнению, с контрольной, рецептивность эндометрия резко изменена. Это выражалось прежде всего в нарушении соотношения PgR/ER в сторону локальной гиперэстрогении, снижении экспрессии LIF2/200 и % пиноподий. Оценка состояния эндометрия в зависимости от стадии тяжести аденомиоза показала, что при I стадии распространения показатели рецептивности практически не отличались от таковых в группе контроля и были максимально выраженными у больных, имеющих III стадию аденомиоза (табл. № 1).

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей рецептивности эндометрия у пациенток с различной степенью тяжести аденомиоза

Показатели	Группы				P (стадия /контроль)
	I стадия (n=50)	II стадия (n=52)	III стадия (n=26)	Контроль (n=30)	
CD56 (баллы) Норма (не менее 8 баллов)	7,9±2,1	5,5±1,8	3,9±1,7	8,1±1,4	p ₁ =0,4 p ₂ =0,03 p ₃ =0,04
CD138 (баллы) Норма (0 баллов)	0	1,3±0,7	1,8±1,5	0	p ₁ =0,9 p ₂ =0,01 p ₃ =0,01
ER(баллы) Норма (не более 6 баллов)	5,1±0,5	6,9±1,8	8,4±2,5	4,9±1,9	p ₁ =0,5 p ₂ =0,03 p ₃ =0,03
PgR(баллы) Норма (не менее 8 баллов)	8,4±0,4	5,3±0,7	4,7±0,3	8,6±0,5	p ₁ =0,9 p ₂ =0,02 p ₃ =0,02
PgR/ER Норма (2-4)	2,6±0,9	1,3±0,9	0,6±0,2	2,5±1,3	p ₁ =0,6 p ₂ =0,04 p ₃ =0,03
LIF2/200(баллы) Норма (не менее 8 баллов)	7,8±2,1	4,8±2,8	3,8±2,1	7,4±1,9	p ₁ =0,3 p ₂ =0,02 p ₃ =0,02
% Пиноподий Норма (не менее 60%)	85±21	56±11	36±11	81±12	p ₁ =0,2 p ₂ =0,03 p ₃ =0,03

С помощью корреляционного анализа Спирмена была обнаружена зависимость между стадией заболевания и изучаемыми параметрами: отрицательная сильная зависимость между стадией заболевания и экспрессией CD56 ($R=-0,827$ $p<0,001$), положительная умеренная – с экспрессией CD138 ($R=0,622$ $p=0,007$), положительная сильная зависимость – с экспрессией ER ($R=0,736$ $p<0,001$), отрицательная сильная зависимость с показателем PgR ($R=-0,718$ $p<0,001$), отрицательная умеренная зависимость с показателем PgR/ER ($R=-0,678$ $p<0,001$), отрицательная умеренная зависимость с показателем экспрессии LIF2/200 ($R=-0,662$ $p<0,001$), отрицательная умеренная зависимость между стадией заболевания и показателем % пиноподий ($R=-0,657$ $p<0,001$).

Кроме того, при сопоставлении эхографических критериев аденомиоза с основными иммуногистохимическими характеристиками эндометрия

показано, что у нерцептивного эндометрия присутствует сильная корреляция при III стадии распространения аденомиоза, умеренно выражена при II стадии и при аденомиозе I стадии распространения корреляционные связи отсутствуют.

Результаты исследования показали, что II и III стадии распространения аденомиоза следует рассматривать как сочетание факторов бесплодия – выявленного и маточного. При отсутствии других факторов, бесплодие у женщин со II и III стадиями распространения аденомиоза следует расценивать как обусловленное маточным фактором и требующее проводить лечение перед программой ЭКО, что совпадает с мнением ряда специалистов [Vercellini P. et al., 2014; Younes G., 2017; Sharma S. et al., 2019].

Мы провели лечение пациенток, произвольно разделив их на 3 подгруппы: А – вошли 38 женщин, получивших 3 инъекции аГнРГ, В – 45 пациенток – терапия КОК, содержащими Этинилэстрадиол 30 мг и Диенгест 2мг, и С – 45 женщин, получавших Диенгест 2 мг. Лечение проведено в непрерывном режиме в течение 3-х месяцев. Анализ клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования подтвердил идентичность групп больных по своим характеристикам и превалирование пациенток, имеющих I, II стадию распространения аденомиоза: в подгруппе А – 79%, В и С – 80% женщин. Переносимость лечения и характер побочных симптомов различались в зависимости от назначаемого препарата. Так, при использовании аГнРГ у пациенток превалировали и нарастали пропорционально длительности лечения вегетативные и метаболические расстройства, в то время как при приеме КОК и Диенгест на первый план выступали аномальные маточные кровотечения в виде мажущих кровянистых выделений, исчезающие к концу 2-го – началу 3-го месяца лечения.

Эхографическое обследование, проводимое ежемесячно, показало, что терапевтический эффект при назначении аГнРГ у больных с аденомиозом I-II стадии распространения был достигнут после 1-го месяца лечения, когда

размеры передней и задней стенок матки уменьшились до нормальных значений. В последующие 2 месяца эхографическая картина не менялась, несмотря на продолжающееся введение препарата. У женщин, имеющих III стадию распространения аденомиоза, терапевтический эффект был достигнут лишь через 3 месяца лечения, когда размеры стенок матки приблизились к нормальным значениям.

Терапевтический эффект в подгруппе с КОК у женщин, имеющих аденомиоз I–II стадии распространения, проявлялся уже на 1-2-ом месяце приема препарата, к завершению 3-го месяца лечения при аденомиозе II стадии распространения общие размеры тела матки также достигали практически нормальных величин.

У пациенток, имеющих III стадию распространения аденомиоза, терапевтический эффект КОК оказался неудовлетворительным: лишь после завершения 3-го месяца размеры стенок матки уменьшились с 6,9 (6,4; 7,2) см до 5,5 (5,0; 6,2) см, в то время как другие эхографические признаки аденомиоза остались неизменными.

Назначение препарата Диенгест привело к уменьшению размеров матки у женщин, имеющих I–II стадию распространения аденомиоза, уже после 1-го и 2-го месяцев лечения. Вместе с тем у женщин, имеющих аденомиоз III стадии распространения, терапевтический эффект не был достигнут и после 3-х месяцев приема препарата.

Нормализация размеров матки, отсутствие побочных явлений и эндокринно-метаболических расстройств к концу 3-го месяца лечения позволили считать использование КОК и Диенгест оправданным при наличии аденомиоза II стадии распространения. Причем назначение Диенгест продемонстрировало отчетливый терапевтический эффект и меньшее число осложнений.

Отсутствие позитивных результатов 3-х месячной терапии у женщин с III стадией распространения может свидетельствовать о необходимости более длительного курса лечения. Вместе с тем, использование аГнРГ

оказалось более эффективным при лечении аденомиоза III стадии распространения, на что указывает достижение терапевтического эффекта к концу 3-го месяца лечения.

Сохраненный исходный потенциал рецептивности эндометрия, минимальные и трудно верифицируемые при рутинном ультразвуковом исследовании изменения аргументируют отсутствие необходимости в подготовительной гормонотерапии перед вступлением в программу ЭКО у пациенток с I стадией распространения аденомиоза.

Представленные выше заключения подтверждены результатами сравнительного анализа динамики экспрессии всех маркеров рецептивности эндометрия после завершения всех видов лечения. При аденомиозе II стадии распространения уровень их экспрессии после лечения практически не отличался от такового в контроле, тогда как при III стадии распространения аденомиоза, несмотря на положительную динамику, он не достигал уровня контроля. Оставались отличными от контрольных ключевые показатели, такие как соотношение рецепторов к прогестерону и эстрадиолу в сторону преобладания локальной гиперэстрогении и снижения числа пиноподий (табл. № 2).

Таблица 2. Частота нормализации показателей рецептивности эндометрия при различных видах гормонотерапии

Параметры	II стадия улучшение			III стадия улучшение			p
	аГнРГ 15	КОК 18	Диеногест 19	аГнРГ 8	КОК 9	Диеногест 9	
PgR/ER	73,3% (11)	55,6% (10)	68,4% (13)	62,5% (5)	22,2% (2)	11,1% (1)	$p_{II}=0,5$ $p_{III}=0,58$
LIF 2/200	80% (12)	61,1% 11	63,2% (12)	50% (4)	22,2% (2)	22,2% (2)	$p_{II}=0,12$ $p_{III}=0,37$
% пиноподий	66,7% (10)	55,6% 10	57,9% (11)	37,5% (3)	11,1% (1)	11,1% (1)	$p_{II}=0,8$ $p_{III}=0,29$

Что касается приоритетности того или иного вида лечения, то мы не зарегистрировали достоверных различий между тремя видами препаратов. По основным показателям, отражающим рецептивность эндометрия, были получены следующие результаты: при II стадии выраженности процесса улучшение зафиксировано в 73,3% случаях по показателю PgR/ER при использовании аГнРГ, у 55,6% – при приеме КОК, в 68,4% – при лечении препаратом Диеногест. Кроме того, положительная динамика показателя LIF 2/200 отмечена у 80% женщин, пролеченных аГнРГ, у 61,1% и у 63,2% – получавших КОК и Диеногест. Процент пиноподий увеличился у 66,7% женщин, использующих аГнРГ, у 55,6% и 57,9% – пролеченных КОК и препаратом Диеногест. При III стадии выраженности аденомиоза улучшение состояния эндометрия было достигнуто по показателю PgR/ER у 62,5% пациенток, принимавших аГнРГ, у 22,2% и 11,1% – КОК и Диеногест. Положительная динамика по LIF2/200 наблюдалась у 50% женщин после лечения аГнРГ, у 22,2% и 22,2% – после приема КОК и Диеногест. Процент пиноподий возрос у 37,5% пациенток после лечения аГнРГ, у 11,1% и 11,1% – принимавших КОК и Диеногест. В целом результаты лечения оказались лучше у женщин, имеющих II стадию распространения аденомиоза, по сравнению с тяжелыми формами заболевания, что явилось предсказуемым. Полученные нами результаты согласуются с исследователями [Hughes E., 2007; Martinez-Conejero J.A. et al., 2011; Mavrellos D. et al., 2017].

Анализируя результаты программы ЭКО при аденомиозе I стадии распространения не было выявлено различий в частоте наступления беременности у пациенток основной и группы сравнения вне зависимости от вида подготовительной гормонотерапии. У женщин, имеющих II стадию распространения аденомиоза, частота наступления беременности, по сравнению с группой сравнения, увеличилась на 4-8,5%, причем независимо от вида лечения. Однако было выявлено меньшее число ооцитов и эмбрионов хорошего качества при проведении программы в подгруппе с КОК. При сравнении результатов программ ЭКО у пациенток с III стадией

распространения аденомиоза при четкой тенденции к увеличению частоты наступления беременности эффективность её оставалась достаточно низкой (рис. № 4).

Результаты программ ЭКО после завершения лечения

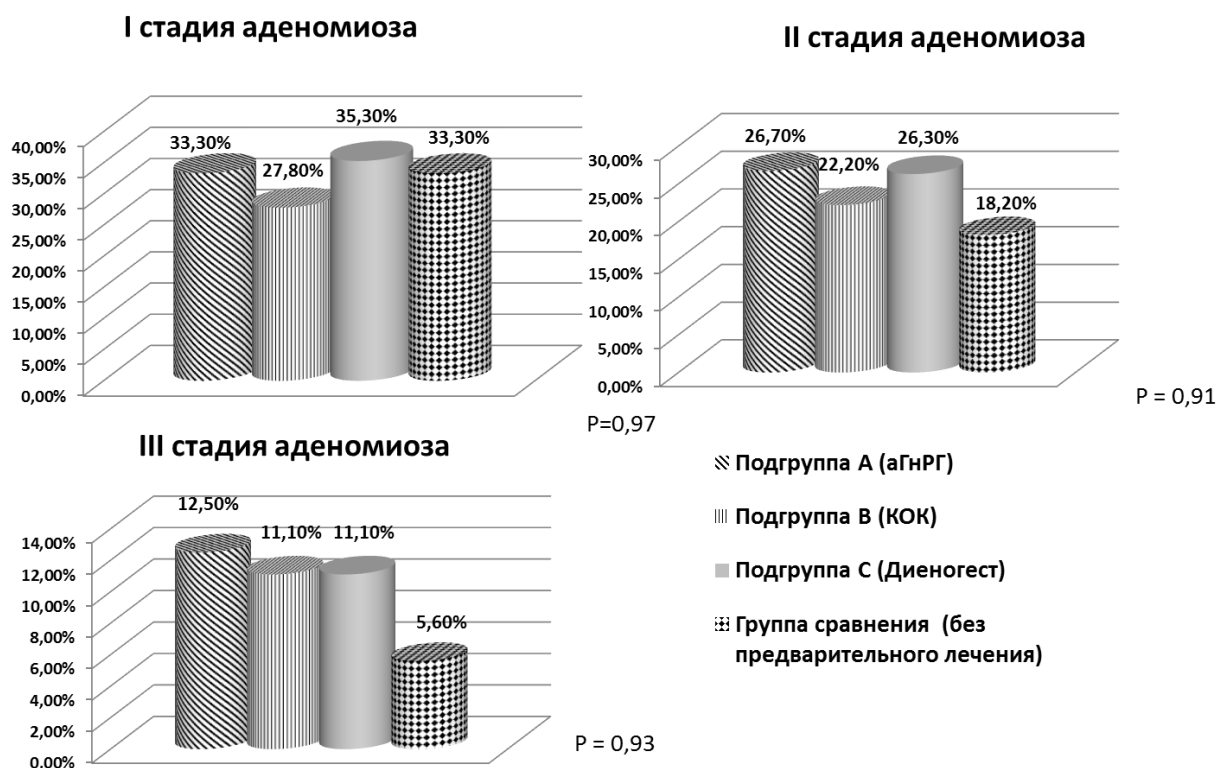


Рис. 4. Результаты программ ЭКО после завершения лечения.

Результаты проведенного исследования показали, что аденомиоз выявляется у 27,1% пациенток, имеющих неудачные попытки ЭКО при сохраненном овариальном резерве и достаточном количестве эмбрионов хорошего качества. О наличии патологии матки свидетельствуют клинические данные, коррелирующие с результатами инструментального обследования. Показано, что УЗИ является наиболее достоверным методом, диагностирующим наличие аденомиоза и определяющим стадию его развития. Иммуногистохимическое исследование состояния эндометрия

показало нарушение рецептивности, приводящее к локальной гиперэстрогении при аденомиозе II и III стадии распространения, тогда как при аденомиозе I стадии распространения эндометрий оказался рецептивным практически у всех женщин. Локальная гиперэстрогения в эндометрии, по всей видимости, является ключевой причиной нарушения рецептивности. Вместе с тем выявлено, что исследование гормонов в периферической крови не информативно для диагностики аденомиоза.

Была доказана целесообразность лечения аденомиоза II и III стадии распространения при неудачных попытках ЭКО в анамнезе пациенток. Вместе с тем было установлено, что аденомиоз I стадии распространения не является причиной бесплодия и неудачных попыток ЭКО. Все это позволяет рассматривать бесплодие при выраженном аденомиозе как маточную или сочетанные (если есть другие факторы) формы бесплодия, тем более что ни сам по себе аденомиоз, ни стадия его выраженности не влияют на функциональное состояние яичников. Было показано, что начальная стадия аденомиоза не нуждается в лечении, при II стадии распространения аденомиоза применение препарата Диенгест и Диенгест-содержащих КОК позволяет добиться нормализации показателей рецептивности эндометрия и повысить эффективность программ ЭКО. Тяжелые формы аденомиоза (III стадия распространения) сопряжены с неудовлетворительными результатами программ ЭКО вследствие выраженного изменения показателей рецептивности эндометрия. Приоритетным при этих формах может быть назначение аГнРГ, хотя частота беременностей остается низкой, что позволяет не исключать использование программы суррогатного материнства при тяжелых формах аденомиоза.

Выводы

1. Аденомиоз выявлен у 27,1% пациенток программ ЭКО, имеющих неудачные попытки лечения в анамнезе и нормальные показатели овариального резерва. Основным методом диагностики и классификации с определением эхографических признаков диффузной формы аденомиоза является ультразвуковое исследование матки при сравнении с гистероскопией (чувствительность 77,6%, специфичность 66,7%).

2. Наличие аденомиоза и стадии его распространения не влияют на функциональное состояние репродуктивной системы, овуляцию, показатели овариального резерва, что опровергает эндокринный генез бесплодия при аденомиозе.

3. При аденомиозе II и III стадии распространения нарушена рецептивность эндометрия по типу локальной гиперэстрогении, о чем свидетельствуют изменение соотношения рецепторов к прогестерону и эстрогенам, снижение концентрации LIF2/200 и количества зрелых пиноподий в эндометрии, что следует расценивать как маточную форму бесплодия или сочетание его с другими факторами. При аденомиозе I стадии распространения показатели рецептивности эндометрия не отличались от контроля.

4. При аденомиозе II стадии распространения эхографические характеристики матки и показатели рецептивности эндометрия восстанавливаются у 73,3% пациенток при использовании аГнРГ, у 55,6% – при лечении КОК и у 68,4% – при использовании препарата Диенгест; при III стадии распространения аденомиоза эффективность лечения составляет 50% при лечении аГнРГ, 22,2% – при назначении КОК и при использовании препарата Диенгест.

5. Лечение аГнРГ сопровождается выраженными эндокринно-метаболическими симптомами, тогда как применение КОК и препарата Диенгест при одинаковой эффективности лечения II стадии

распространения аденомиоза не имеет побочных эффектов. Предварительное лечение КОК неблагоприятно влияет на качество ооцитов, тогда как использование препарата Диенгест и аГнРГ не отражается на качестве получаемых ооцитов.

6. Эффективность программ ЭКО составила 32% при аденомиозе I стадии распространения и не отличалась от группы сравнения. При II стадии распространения аденомиоза частота наступления беременности составила 25%, что превышает таковую в группе сравнения. При этом препаратом выбора для предварительного лечения является Диенгест. При III стадии распространения аденомиоза частота наступления беременности составила 12,5% при применении аГнРГ, что превышает таковую в группе сравнения в 2 раза, но остается недостаточно высокой.

Практические рекомендации.

1. Пациенткам, имеющим неудачные попытки ЭКО при удовлетворительных показателях фолликуло-, оо- и эмбриогенеза, после исключения других причин, влияющих на эффективность лечения (инфекционные, генетические, гематологические), необходимо провести обследование для диагностики и определения стадии аденомиоза (УЗ исследование – дважды; гистероскопическое исследование – однократно).

2. Аденомиоз I стадии распространения не является причиной бесплодия, неудач ЭКО и не требует гормональной предшествующей терапии. При аденомиозе II и III стадии распространения нарушается рецептивность эндометрия по типу гиперэстрогении, что требует предварительного лечения перед проведением программы ЭКО.

3. При II стадии распространения аденомиоза препаратом выбора для предварительного лечения является Диенгест, обладающий удовлетворительным терапевтическим эффектом в отношении восстановления рецептивности эндометрия, минимальными побочными явлениями и отсутствием негативного влияния на качество гамет. При этом

частота наступления беременности повышается на 4-8,5% по отношению к группе сравнения.

4. При аденомиозе III стадии распространения лучший терапевтический эффект был достигнут при использовании аГнРГ в течение 3-х месяцев лечения (частота наступления беременности составила 12,5%). Однако при 2-3-х неудачных попытках переноса эмбрионов целесообразно рассматривать вопрос использования программы суррогатного материнства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Эффективность лечения бесплодия методом ЭКО при внутреннем эндометриозе (аденомиозе) / **Аксененко А.А.**, Ибрагимова М.Х., Гависова А.А., Мишиева Н.Г. // **Акушерство и гинекология.** – 2021. - № 1. – С. 120-125.
2. Аденомиоз и бесплодие / **Аксененко А.А.**, Гус А.И., Мишиева Н.Г. // **Акушерство и гинекология.** – 2021. - № 4. – С. 41-47.
3. Подготовительное лечение перед ЭКО и его эффективность при диффузном аденомиозе / **Аксененко А.А.**, Гус А.И., Мишиева Н.Г., Сенина Д.Н. // **Акушерство и гинекология.** – 2021. - № 7. – С. 113-120.

Приложение 1

Персонализированный алгоритм подготовки пациенток с аденомиозом к программе ЭКО

Женщины с аденомиозом, планирующие проведение программы ЭКО

Определение стадии патологического процесса

I стадия аденомиоза

- ✓ Не является причиной бесплодия, невынашивания беременности, неудач ЭКО.
- ✓ Не требует лечения.

II стадия аденомиоза

- ✓ Необходима подготовка в течение 3 месяцев.
- ✓ Целесообразно применять КОК или Диенгест. Препаратом выбора является Диенгест.

III стадия аденомиоза

- ✓ Назначение аГнРГ в течение 3 месяцев.
- ✓ Возможен перенос эмбриона при наличии достаточного количества эмбрионов

КОК:

- неблагоприятно влияет на качество ооцитов.

Диенгест:

- отчетливый терапевтический эффект
- меньшее число осложнений

При неэффективных попытках ЭКО целесообразно использование суррогатной матери

Подписано в печать: 13.09.2021
Объем: 1,0 усл.п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ № 7734
Отпечатано в типографии «Реглет»
119571, г. Москва, ул. Покрышкина, д.4
+7(495)978-33-35, www.reglet.ru

