

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**федеральное государственное бюджетное учреждение**  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР**  
**АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА**  
**В.И. КУЛАКОВА»**

*На правах рукописи*

**АКСЕНЕНКО**  
**Артем Анатольевич**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ЭКО ПРИ**  
**ДИФФУЗНОМ АДЕНОМИОЗЕ**

**3.1.4. Акушерство и гинекология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
**на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**Научные руководители:**  
**доктор медицинских наук**  
**Мишиева Н.Г.**  
**доктор медицинских наук, профессор**  
**Гус А.И.**

**Москва 2021**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
Актуальность темы исследования.....	5
Степень разработанности темы исследования.....	7
Цель исследования.....	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна.....	9
Практическая значимость.....	10
Положения, выносимые на защиту.....	10
Личный вклад автора.....	11
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	11
Апробация результатов.....	11
Внедрение результатов исследования в практику.....	12
Структура и объем диссертации.....	12
Глава 1. АДЕНОМИОЗ - СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 История и терминологические противоречия.....	13
1.2 Этиология и патогенез формирования аденомиоза .....	15
1.3 Клинико-морфофункциональные особенности аденомиоза.....	20
1.4 Аденомиоз и репродукция .....	23
1.5 Диагностика аденомиоза .....	26
1.6 Лечение аденомиоза .....	29
1.7 Лечение бесплодия при наличии аденомиоза.....	32
1.8 Предварительная терапия аденомиоза перед проведением программы ЭКО.....	37
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Материал исследования.....	42
2.2 Методы исследования.....	44
2.2.1 Клинические и лабораторные методы исследования.....	44
2.2.2 Инструментальные методы обследования .....	46

2.2.3 Пайпель-биопсия эндометрия и исследование рецептивности эндометрия.....	51
2.3. Программы ЭКО .....	52
2.4 Статистическая обработка полученных данных.....	53
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов.....	56
3.1.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациенток.....	56
3.1.2 Результаты инструментального обследования пациенток.....	61
3.1.3 Результаты гормонального обследования пациенток основной группы .....	66
3.2 Результаты динамического УЗ мониторинга эндометрия, морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия.....	70
3.2.1 Мониторинг эндометрия в течение менструального цикла.....	70
3.2.2 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия.....	71
3.3 Лечение больных с аденомиозом и оценка его эффективности.....	76
3.3.1 Сравнительная характеристика пациенток, получающих различные варианты лечения, принципы назначения медикаментозной терапии, оценка переносимости лечения .....	76
3.3.2 Результаты контрольного гистероскопического обследования пациенток выделенных групп.....	85
3.3.3 Результаты иммуногистохимического исследования рецептивности эндометрия.....	88
3.4 Результаты программы ЭКО у пациенток исследуемых групп.....	94
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	107
ВЫВОДЫ.....	129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131

Список сокращений.....	132
Список литературы.....	134
Приложение .....	149

## **Введение**

### **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 [4, 83].

В структуре генитального эндометриоза на долю эндометриоза тела матки приходится от 70 до 90% [8].

Его высокая частота в репродуктивном возрасте – до 70%, тяжелые клинические проявления: меноррагии – у 50%; дисменорея – у 30%; хроническая тазовая боль и бесплодие – у 20%, резко снижающие качество жизни, – придают обсуждаемой проблеме особую социальную и медицинскую значимость [4, 6, 25, 34, 43, 62].

В настоящее время, несмотря на вековую историю изучения данной патологии, остаются нераскрытыми многие патогенетические механизмы и причины его развития [5, 31].

Признавая инвагинацию (TIAR) в качестве главенствующей теории, многие исследователи не отвергают и другие гипотезы его происхождения, основу которых составляют интрамиометриальная метаплазия либо эмбриональных остатков мюллеровых протоков, либо эндометриальных стволовых клеток [6, 117].

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» [6]. Последнее нашло отражение в Международной классификации болезней 11-го пересмотра, где аденомиоз вынесен из раздела «эндометриоз» в отдельно стоящую рубрику [148].

Следует признать, что аденомиоз, среди таких форм как наружный генитальный эндометриоз и эндометриодные кисты яичников, является наиболее неразрешимой проблемой. Работ по влиянию аденомиоза на репродуктивную функцию женщины крайне мало [68, 81].

Большинство авторов ассоциируют бесплодие и невынашивание беременности при наличии аденомиоза с выраженным снижением имплантационного потенциала эндометрия [60, 63, 107, 125]. Некоторые специалисты указывают и ряд других причин: нарушение половой функции вследствие диспареунии, овуляторные нарушения или недостаточность лютеиновой фазы [4, 85].

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 [41, 54, 86, 101, 104, 120]. В ряде работ рекомендуется использовать антиэстрогенную терапию, что, в свою очередь, часто не приводит к наступлению беременности естественным путем [115]. Некоторые специалисты считают, что все инфертильные пациентки с аденомиозом нуждаются в проведении программы ЭКО [55, 69].

До настоящего времени не определены методы подготовки пациенток, нет сообщений о влиянии подготовительной терапии на исходы программы ЭКО [55, 69]. В связи с этим нет четких рекомендаций подготовки больных к проведению программы ЭКО. Встречающиеся противоречия в значительной степени обусловлены отсутствием единой классификации наличия и стадий распространения аденомиоза [46, 25, 51, 123].

Несмотря на достаточно длительное применение методов ВРТ для лечения различных форм бесплодия и несомненные успехи этого направления, частота наступления беременности на попытку ЭКО находится на одном уровне: приблизительно 30% беременностей на цикл лечения [16].

Естественно, что усилия специалистов направлены на выявление и устранение причин, которые могут негативно повлиять на эффективность программ ЭКО. Последние годы ознаменованы интересом исследователей 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 [67, 143, 149]. Следует заметить, что исследователи 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 [4, 51, 73, 87, 109, 132, 141]. 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. [80, 139, 149].

Аденомиоз, как одна из форм эндометриоза, является наименее изученным заболеванием [118]. 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 [5, 25, 46, 123].

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%. Было 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 методы 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 проведено 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.

## **Глава 1. АДЕНОМИОЗ - СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ**

### **ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

#### **1.1 История и терминологические противоречия.**

Эндометриоз – гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием образований, сходных по структуре и функции с эндометрием, располагающихся за пределами границ нормальной слизистой тела матки [11].

Несмотря на длительность научных исследований, обширный опыт, накопленный в клинической практике, пристальное внимание специалистов к проблеме эндометриоза, это заболевание остается, с одной стороны, наиболее распространенным, а с другой – все еще недостаточно изученным [4, 83].

Частота эндометриоза варьируется в широких пределах и, по данным разных авторов, колеблется от 12% до 50%, при этом в 60% отмечается его сочетание с другими гинекологическими заболеваниями: миомой матки, полипами эндометрия, кистами и кистомами яичников [53]. Несмотря на значительное число исследований, до настоящего времени тонкие патогенетические механизмы этиологии и патогенеза различных форм эндометриоза остаются до конца не изученными, что обуславливает различные подходы к диагностике и лечению этого заболевания.

Выявление эндометриоза у значительной части молодых женщин репродуктивного возраста придает особую медико-социальную значимость этому заболеванию [15]. Достаточно высока, достигает 40%, частота генитального эндометриоза и среди женщин, страдающих бесплодием. При этом, по данным ряда авторов, при бесплодии неясного генеза во время проведения лапароскопии эндометриоз обнаруживается у 60% обследованных [5, 11, 80].

Распространение железистого эпителия и цитогенной стромы в миометрий приводит к увеличению размеров матки. При этом микроскопическая картина характеризуется эктопически расположенными неопухолевыми железами и стромой эндометрия, окруженными

гипертрофическим и гиперпластическим миометрием [44]. Несмотря на то, что подобная патоморфологическая картина была впервые описана около 150 лет назад, тем не менее аденомиоз остается недостаточно изученным из-за отсутствия согласованного определения, трудностей инструментальных методов диагностики и неадекватно определенных симптомов [118]. Результаты эпидемиологических исследований подчас трудно интерпретировать из-за отсутствия единой систематизации ультразвуковых и МРТ-признаков патологического процесса. До относительно недавнего времени верификация диагноза была возможна только при гистологическом исследовании матки [87] и сообщалось, что он встречается у 20–30% женщин, перенесших гистерэктомию [133].

Аденомиоз, как правило, чаще диагностируется у женщин старше 40 лет с характерным симптомокомплексом: дисменореей и меноррагией. Недавние многочисленные исследования показали сочетание аденомиоза с наружным эндометриозом и у женщин более молодого возраста, было высказано предположение, что именно аденомиоз приводит к нарушению имплантации у молодых женщин [25, 32, 34, 43].

В структуре генитального эндометриоза на долю аденомиоза (внутреннего эндометриоза) приходится от 70 до 90% [7, 13].

С учетом современных воззрений на отличительные механизмы патогенеза, особенностей гистопатологии и клинических проявлений «внутренний эндометриоз» можно рассматривать как самостоятельное заболевание, обозначив его термином «аденомиоз».

Последнее нашло свое отражение в Международной классификации болезней 11-го пересмотра, где аденомиоз вынесен из раздела «эндометриоз» в отдельную рубрику [148].

Несмотря на схожесть морфологических признаков аденомиоза и наружного эндометриоза – наличие цитогенной стромы и железистой (эпителиальной) надстройки в каждом из них –, имеются и принципиальные отличия. При аденомиозе стромальный компонент всегда превалирует над

железистым эпителием, кроме того, эпителий характеризуется низкой рецепторной активностью и отсутствием секреторных преобразований [10].

## **1.2 Этиология и патогенез формирования аденомиоза**

Причины развития аденомиоза, несмотря на множество существующих гипотез и мнений, до настоящего времени до конца не ясны. До недавнего времени аденомиоз рассматривался в контексте единого заболевания «эндометриоз» [5, 31]. В то же время все больше сторонников другого понимания аденомиоза как совершенно отдельного заболевания, не связанного этиологически и патогенетически с его наружными формами [82].

Исходя из этих концепций, мы сочли целесообразным осветить существующие теории происхождения эндометриоза, хотя ряд из них, по всей видимости, не имеют отношения к формированию аденомиоза. Сторонники имплантационной, диссеминационной, дизонтогенетической и метапластической теорий пытаются дать объяснения возможным условиям элиминации элементов эндометрия в несвойственное им место. Сторонники иммунной, гормональной, генетической, сосудистой, апоптоз-ассоциированной и экологической теории рассматривают эндометриоз как процесс, связанный с тонкими механизмами дизрегуляции в организме женщины. Если учитывать то, что полость матки – место аутентичное для эндометрия, то его прораствание в миометрий с большей вероятностью может объяснять вторая группа причин, хотя это только предположения [14].

Существуют четыре «классические» наиболее распространенные теории, объясняющие возникновение эндометриоза.

Согласно эмбриональной (дизонтогенетической) теории развитие эндометриозидных гетеротопий связывают с аномалиями развития мюллеровых протоков [39, 42, 129].

Метапластическая теория (целомическая метаплазия) объясняет формирование очагов эндометриоза из мультипотентных клеток мезотелия брюшины [47, 126].

Имплантационная теория допускает вероятность развития эндометриоидных гетеротопий из «перемещающихся» элементов исходно нормального эндометрия при универсальном феномене – ретроградном забросе менструальной крови. Эта точка зрения наиболее приемлема для наружного эндометриоза, но не для аденомиоза [33, 64].

Признавая определенную «механистичность» представленных теорий, по единодушному мнению большинства специалистов, должны быть и определенные условия, инициирующие развитие патологического процесса. Среди вероятных причин, предрасполагающих к возникновению эндометриоза, наибольшее значение традиционно придается отклонениям в иммунном статусе (иммунная теория) [20, 93].

Эндометриоз вследствие нарушений гормональной регуляции возникает при формировании относительной гиперэстрогении [98, 137]. Активность эстрогенов может усиливаться вследствие независимой продукции в эндометриоидных очагах под влиянием простагландинов [76, 138]. Преобладание в балансе эстрогены/прогестерон активности эстрогенов ассоциируется с усилением пролиферации эндометрия и возрастанием его инвазивных свойств за счет торможения апоптоза «перемещающихся» элементов. Эстрогены также стимулируют активность металлопротеиназ, повреждающих гистобиологический барьер между миометрием и эндометрием, и стимулируют локальный ангиогенез, что в совокупности облегчает инвазивный процесс [93, 102].

#### Эндометриоз как наследственно связанные отклонения.

В литературе встречаются сообщения о наследственной предрасположенности к формированию эндометриоза [140]. Генетические предпосылки ассоциируются с увеличением экспрессии  $\beta$ -рецепторов к эстрогенам (ER- $\beta$ ) и редукции прогестероновых рецепторов (PgR). Последствием такого дисбаланса в рецепции половых стероидов становятся усиление эффектов эстрогенов и гиперпродукция простагландинов эстрадиола

[49]. Кроме того, нельзя исключить и наследственно обусловленные отклонения иммунных механизмов контроля тканевого гомеостаза с последующим ослаблением иммунной элиминации эндометриоидных гетеротопий [93].

#### Сосудистая теория.

Согласно современным воззрениям, для развития эндометриоза могут иметь значение врожденные и приобретенные нарушения ангиогенеза [13; 77]. Особое значение отводится сосудистому эндотелиальному фактору роста (СЭФР), относящемуся к белкам семейства гликопротеинов и его фракции СЭФР-А, принимающей участие не только в процессах физиологического, но и патологического ангиогенеза [17]. Повышение локальной продукции эстрогенов коррелирует с увеличением уровня СЭФР-А в эпителии железистых клеток и строме эндометрия и характеризуется усилением процессов неоваскуляризации вокруг эндометриоидных очагов. Выявлена взаимосвязь между содержанием СЭФР-А в крови и степенью тяжести аденомиоза [13]. До сих пор не решен вопрос об источнике чрезмерной продукции СЭФР-А. Полагают, что СЭФР-А образуется не только в эндометриоидных очагах, его дополнительным источником могут служить тканевые и перитонеальные макрофаги [79].

#### Теория ослабления апоптоза.

Предполагается, что вследствие ослабления процессов апоптоза, эндометриоидные клетки не элиминируются организмом, точно так же, как и опухолевые [40]. Уменьшению активности апоптоза клеток эндометрия способствует преобладание эстрогенов над прогестероном, вызванное любыми причинами [94].

## Экологическая теория

Встречаются исследования, показывающие роль неблагоприятного экологического окружения [38, 52].

Анализ всех предположений возникновения эндометриоза заставляет задуматься о том, какие из них могут объяснить происхождение аденомиоза. По мнению ряда специалистов, теория ятрогенной, лимфогенной и гематогенной диссеминации является наиболее объективной [13]. Согласно этой теории, железы и строма базального эндометрия достигают мышечного слоя матки, распространяясь по лимфатическим и кровеносным сосудам. При этом расширенные вены потенциально обеспечивают наиболее удобные каналы для продвижения эндометриальных стромальных клеток, а ускорение процессов апоптоза во внутреннем мышечном слое матки дополнительно потенцирует этот инвазивный процесс [13]. Теоретически повреждению гистобиологического барьера между эндометрием и миометрием (соединительной зоны) и возможности эндометриальной инвазии могут способствовать следующие факторы [11, 12]: внутриматочные медицинские манипуляции (выскабливания матки, искусственные прерывания беременности, патологические роды, ручное обследование полости послеродовой матки); длительное применение внутриматочных контрацептивов, операции на матке (энуклеация миоматозных узлов, лизис внутриматочных синехий, гистерорезектоскопия при пороках матки и т.д.) [33, 34]; повышение агрессивных свойств эндометрия на фоне локального усиления эффектов эстрогенов [26, 74, 145, 146, 147]; нарушения в механизмах регуляции защитных иммунных реакций, контролирующих постоянство клеточно-тканевого гомеостаза врожденного и/или приобретенного характера.

Возникающие при аденомиозе гетеротопические очаги становятся источником боли, провоцируют обильные и длительные менструации, снижают рецептивность эндометрия, способствуя тем самым развитию бесплодия [62].

Перечисленные нарушения являются причиной дисфункции гипофизарных и диэнцефальных регулирующих структур, что проявляется в формировании «порочных кругов», поддерживающих длительное течение аденомиоза.

По мнению ряда авторов, высказанные предположения не только доказательны в отношении происхождения аденомиоза, но и подтверждают точку зрения, что аденомиоз и наружные его формы являются разными заболеваниями [1, 13, 84]. Специалисты аргументируют свое мнение также тем, что при наружном и внутреннем эндометриозе клиническая картина (локализация болей, характер нарушений менструальной функции), а также применяемые методы диагностики и лечения имеют существенные различия. Очевидно, что это поддерживает точку зрения об обоснованности выделения двух форм эндометриоза в отдельные самостоятельные нозологии [9, 11, 84, 116].

За последнее время число классификаций эндометриоза продолжает увеличиваться, и сегодня их насчитывается более 10 [56, 73, 109]. Наиболее распространенной, в том числе и в нашей стране, является классификация, выделяющая экстрагенитальный и генитальный эндометриоз. Последний, в свою очередь, подразделяют на наружный и внутренний эндометриоз. Генитальный эндометриоз характеризуется локализацией патологического процесса в наружных и внутренних половых органах, в то время как при экстрагенитальном эндометриозе вовлекаются другие органы и системы.

При аденомиозе поражается тело матки, перешеек, интерстициальные отделы маточных труб, при наружном – яичники, маточные трубы, брюшина, выстилающая углубления малого таза, ретроцервикальная область, а также наружные половые органы, влагалище и влагалищная часть шейки матки.

В нашей стране помимо морфологических дефиниций аденомиоза используется классификация академика РАН Л.В. Адамян (1998) [1, 3], подразделяющая аденомиоз на IV стадии, где

- при I стадии - патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;
- при II стадии - патологический процесс распространяется на мышечные слои;
- при III стадии - на всю толщу мышечной стенки матки до ее серозного покрова;
- при IV стадии - в патологический процесс, помимо матки, вовлекается париетальная брюшина малого таза и соседних органов.

### **1.3 Клинико-морфофункциональные особенности аденомиоза**

Известно, что клиническая дефиниция различных форм эндометриоза различается. При этом аденомиоз характеризуется, как правило, более выраженной клинической симптоматикой [62].

Еще в 1908 г. Т. Cullen были описаны клинические симптомы – маточные кровотечения, дисменорея, изменения размеров матки, патогномичные для поражения матки – увеличение размеров до и их уменьшение после менструации. Клиническая симптоматика аденомиоза обширна. Результаты многолетних исследований позволили сформулировать основные клинические симптомы в виде нарушения менструального цикла, такие как обильные менструации, дисменорея, аномальные маточные кровотечения (АМК), присутствие болевого синдрома, диспареуния, тазовая боль, вздутие живота, нарушения психоэмоциональной сферы, бесплодие, привычный выкидыш. При этом подчеркиваются их неспецифичность и широкая встречаемость при других гинекологических заболеваниях [3, 66, 118].

Болезненные менструации отмечают не менее 60-80% пациенток с аденомиозом [11]. Их возникновению на тканевом уровне способствуют следующие факторы [48, 121]:

- локальная гиперпродукция в очагах воспаления простагландинов, повышающих чувствительность болевых (ноцицептивных) рецепторов, а

также других медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, свободные радикалы и др.) и аллогенных веществ нейронального происхождения (субстанция P, вазоактивный интестинальный полипептид, нейрофиламент, нейропептид Y);

- ишемия и ацидоз, которые развиваются из-за сдавления гипертрофированной и отечной тканью питающих микрососудов;

- инфильтративный рост гетеротопий с прямым повреждением ноцицепторов (болевых рецепторов) в атакуемых тканях.

Боли при легкой форме аденомиоза часто ограничены днями менструаций, однако при прогрессировании патологического процесса болевой синдром может персистировать и присутствовать практически постоянно, что трактуется как формирование стойкого синдрома тазовых болей [130]. Интенсивность болевых ощущений оказывается особенно высокой при локализации эндометриoidных гетеротопий в области перешейка матки, при его узловатой форме, а также при поражении не только тела матки, но и смежных органов [11].

У 25-40% пациенток с аденомиозом боли могут носить и характер диспареунии (т.е. усиливаться при половом акте), что заставляет пациентку избегать половых контактов, следствием чего становится затруднение в реализации репродуктивной функции [4].

Приступообразная боль при эндометриозном поражении матки, в особенности истмической ее части, в течение менструации иногда сопровождается диспептическими (задержка газов и стула) и дизурическими (болезненное и учащенное мочеиспускание) расстройствами [7]. Таким образом, при аденомиозе сопровождающая его боль может порождать симптом взаимного отягощения, проявляемого в нарушении функций мочевого пузыря и ректосигмоидального отдела кишечника.

Наличие выраженных болей снижает качество жизни и приводит к нарушению психоэмоционального статуса. У большинства пациенток, страдающих от эндометриоз-ассоциированных болей, в личностной

характеристике преобладают такие черты, как тревожность, склонность к ипохондрическим и депрессивным состояниям, изменчивость настроения, ранимость, чувствительность. Типичным является снижение болевого порога, повышенная раздражимость и низкая толерантность к стрессовым нагрузкам. Перечисленные отклонения в эмоциональной сфере еще более усугубляются при наличии у пациентки бесплодия [4].

Нарушение менструального цикла у пациентов с аденомиозом, по данным разных авторов, варьируется от 55 до 80% [4, 10, 11, 96] и характеризуется мажущими кровянистыми выделениями до и после менструаций, АМК [11].

Обильные менструации встречаются часто на фоне укорочения и нерегулярности менструальных циклов, а также скудные (мажущие) пред- и постменструальные кровянистые выделения весьма типичны для аденомиоза и, в дополнение к бесплодию и альгоменорее, являются составной частью классической триады его основных клинических проявлений. К предпосылкам для АМК при аденомиозе относят локальную гиперэстрогению, нарушение сократительной способности матки, частое наличие сопутствующей очаговой и диффузной гиперплазии эндометрия (последствие локальной гиперэстрогении), препятствующей быстрой отслойке функционального слоя эндометрия при завершении лютеиновой фазы цикла. Гиперполименорея вполне закономерно становится причиной развития хронической постгеморрагической железодефицитной анемии с типичной для нее клинической симптоматикой, что, в свою очередь, может быть причиной нарушения имплантации, невынашивания и осложненного течения беременности [9]. Вместе с тем пациентки с начальными проявлениями аденомиоза могут не предъявлять каких-либо жалоб и обращаются к врачу только по поводу бесплодия. В то же время, как показал опрос 31 женщины из пяти клиник США и социальных сетей, связанных со здоровьем, в возрасте от 18 до 55 лет с тяжелыми формами аденомиоза средняя продолжительность с момента появления первых симптомов до обращения составила от 5 до 7 лет.

Важно отметить, что наиболее частыми симптомами были обильные со сгустками анемизирующие кровотечения, в числе неудобств – гигиена самообслуживания и хроническая усталость [78].

#### **1.4 Аденомиоз и репродукция.**

Влияние аденомиоза, особенно его начальных форм, на репродуктивную функцию женщины является мало изученным вопросом [4, 112]. Ряд специалистов указывает на то, что у 40-45% женщин с необъяснимым первичным бесплодием и у 50-58% со вторичным бесплодием неясного генеза диагностируется аденомиоз. Другие исследователи связывают привычные выкидыши у 15,3% женщин с эндометриоидным поражением матки. При этом среди как отечественных, так и зарубежных исследований остается весьма дискуссионным вопрос: являются ли эти данные объективными или же следствием гипердиагностики указанной патологии [10, 30, 55, 71, 134].

Известно, что наличие аденомиоза связано с более низкими показателями успешной имплантации и повышенным риском потерь беременности на ранних сроках [80, 139, 149]. Однако в настоящее время не в полной мере изучено, опосредованы ли эти репродуктивные нарушения, как единственная причина, самим аденомиозом или косвенно связаны его ассоциацией с такими известными факторами риска самопроизвольного прерывания беременности, как ожирение и увеличение материнского возраста, анэуплоидией. Так, Stanekova с соавт. [128] провели ретроспективное когортное исследование, в котором изучались исходы для женщин (n=345) после криопереноса проверенного эуплоидного эмбриона в период с 2012 по 2015 год с предварительной подготовкой агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) и без подготовительной терапии. В группу исследования включена 171 женщина, соответствующая всем критериям включения, с успешно наступившей беременностью после переноса одного замороженного-размороженного эмбриона с хорошей

морфологией. Исключались пациенты с неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), известными существующими медицинскими факторами риска выкидыша (например, врожденная тромбофилия, диабет, целиакия, системная красная волчанка, пороки развития матки, хромосомные аномалии) и женщины, проходящие лечение с использованием донорских ооцитов и суррогатного материнства. На следующем этапе, на основании ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза или магнитно-резонансной томографии (МРТ), пациенты были классифицированы, на страдающих аденомиозом и нет. Кроме того, была также проанализирована частота выкидышей с учетом влияния сверхдлительной подавляющей терапии аГнРГ. Частота последних оказалась выше у пациентов с аденомиозом по сравнению с таковой без него, составив 44,1% против 15,3% ( $P < 0,0001$ ), преимущественно на ранней биохимической стадии. Как показал анализ, частота выкидышей была особенно высока в группе с аденомиозом и без предварительной терапии аГнРГ (82,4%) по сравнению с пациентами, получавшими лечение аГнРГ (35,7%,  $P = 0,0089$ ). При этом авторы отметили, что подготовительная терапия проводилась без учета тяжести распространения аденомиоза.

На сегодняшний день в ряде международных классификаций эндометриоз определяется как одна из ведущих причин бесплодия. Следует отметить, что термин «эндометриоз» употребляется исключительно по отношению к наружному генитальному эндометриозу [11]. Необходимо также указать, что аденомиоз продолжает оставаться за рамками большого пула исследований, посвященных генитальному эндометриозу.

Вопрос о патогенезе субфертильности при аденомиозе является наиболее спорным. При этом рассматриваются множество факторов, преимущественно связанных с нарушением рецептивности эндометрия, которое может происходить за счет асептического воспаления, нарушения секреторной трансформации эндометрия [60, 63, 125], нарушения экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона [144], возрастания локальной

ароматазной активности в очагах эндометриоза [85] и нарушения рецептивности эндометрия, приводящего к смещению окна имплантации. Так, в исследовании Nalini Mahajan с соавт. убедительно доказано, что окно имплантации значительно смещается. Также было отмечено, что частота неэффективных попыток ЭКО составила 66,6% при аденомиозе по сравнению с 34,9% в контрольной группе. Частота наступления беременности после персонализированного переноса эмбрионов с оценкой окна имплантации в группе пациенток с аденомиозом достигла 62,5%, что указывало на смещение окна имплантации как на причину неэффективных попыток ЭКО у пациенток с аденомиозом [107]. Chih-Feng Yen с соавт. изучили состояние эндометрия во время окна имплантации у пациенток с аденомиозом, возраст которых не достигал 45 лет и которые перенесли гистерэктомию, и у контрольных пациенток того же возраста, у которых не был обнаружен эндометриоз или аденомиоз. Экспрессию лейкемия ингибирующего фактора (LIF) и рецептор лейкемия ингибирующего фактора (LIFR) измеряли с помощью полимеразной цепной реакции для экспрессии информационной рибонуклеиновой кислоты (РНК), иммуногистохимии для определения интенсивности и локализации белка и иммунофлуоресцентного окрашивания для совместной локализации. Отношение преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) к фосфорилированию внеклеточной киназы, регулируемой сигналом (ERK), измеряли с помощью вестерн-блоттинга как эндометрия, так и изолированных его стромальных клеток (ESC). У пациенток с аденомиозом выявили значительно и параллельно сниженные показатели экспрессии LIF и LIFR в эндометрии во время имплантации по сравнению с женщинами в контрольной группе и, впоследствии, заметно сниженную активацию передачи сигналов STAT3 и ERK. Значительно повышенное фосфорилирование STAT3 и ERK, индуцированное обработкой LIF в культивируемых ESC, поддерживало связь между реакцией LIF-LIFR и сигнальным каскадом. Значительное понижение экспрессии LIFR и уменьшение активации последующей передачи сигналов убедительно

свидетельствуют о рабочей модели того, как маркеры имплантации LIF могут влиять на эндометрий пациенток с аденомиозом. Указанные молекулярные изменения подтвердили снижение частоты имплантации, о которой сообщалось ранее, у пациенток с аденомиозом [60].

Тем не менее ряд авторов не сбрасывает со счетов и другие возможные причины: нарушение гормональной регуляции менструального цикла с эпизодами развития ановуляции, недостаточность функции желтого тела [4, 85], диспареунию [4], наличие в очагах воспаления аденомиоза паракринных регуляторов, цитокинов, усиливающих активность перитонеальных макрофагов и приводящих к повреждению эмбриона [61]. Изменение метаболизма простагландинов в эндометриоидных очагах может приводить к нарушению имплантации эмбриона, увеличению сократительной активности матки, к динамической непроходимости маточных труб с изменением их перисальтики [144].

Высказанные предположения столь многочисленны, что заставляют в какой-то степени усомниться в их объективности и доказанности, а также могут служить основанием для вывода о том, что аденомиоз продолжает относиться к мало исследованной патологии.

Таким образом, если НГЭ, несмотря на признание его значения в нарушениях репродуктивной функции, все еще остается загадкой, то аденомиоз можно рассматривать как недостаточно исследованную патологию как в отношении влияния на репродуктивную функцию, так и на объективность результатов диагностики и на рациональную тактику ведения больных.

### **1.5 Диагностика аденомиоза.**

Большинство исследований, посвященных диагностике аденомиоза, утверждают, что при постановке диагноза «аденомиоз» имеет место как гипердиагностика, так и запаздывание на несколько лет выявления последнего. Неоправданная гипердиагностика часто основывается лишь на

результатах единичного обследования и субъективном мнении одного специалиста. Несомненным остается тот факт, что для оптимизации диагностики аденомиоза, особенно его начальных форм, необходим комплексный подход [2, 23, 91].

Очевидно, что абсолютно точно подтвердить наличие аденомиоза, уточнить стадию его распространения при диффузной форме, а также составить представление об особенностях локализации эндометриоидных гетеротопий в миометрии (диффузная, очаговая, узловая, кистозная форма аденомиоза) возможно только после хирургического удаления матки и последующего гистологического исследования операционного материала [24, 100]. Однако не менее очевидно и то, что такой подход совершенно неприемлем для женщин, планирующих реализовать детородную функцию. Считается, что диагностика аденомиоза может опираться только на совокупность данных, получаемых при использовании стандартных клинических, неинвазивных и малоинвазивных инструментальных методов обследования: тщательного сбора анамнеза, бимануального обследования пациентки и, с учетом последнего, особенностей клинических проявлений. Однако даже значительные анатомические изменения далеко не всегда сопровождаются какими-либо функциональными нарушениями [4].

В случае присутствия болевого синдрома необходимо определить его характер, локализацию, стадию выраженности, а также предикторы появления, усиления или исчезновения данных симптомов. При этом необходимо учитывать, что к хроническим болевым ощущениям в области малого таза помимо аденомиоза могут приводить и многие другие расстройства. В связи с этим допустимо использование на 3 месяца комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с последующей оценкой состояния пациентки.

Нарушения менструального цикла в виде АМК и обильных (более 80 мл) менструальных кровотечений встречаются не менее чем у 60% женщин с аденомиозом [10]. Известно, что при его распространенных формах к

меноррагии может присоединяться еще и метроррагия, то есть маточные кровотечения в межменструальный период. В то же время скудные кровянистые выделения в пред- и постменструальном периодах отмечают примерно 30-40% больных [4; 11]. АМК – довольно характерный для аденомиоза симптом, но это далеко не единственное заболевание, сопровождающееся менструальной дисфункцией и требующее проведения тщательной дифференциальной диагностики.

В этой связи для объективизации диагноза большинство специалистов рекомендует использовать дополнительные методы исследования, способствующие также исключению сопутствующей патологии [18, 65, 87]. Не вызывает сомнения необходимость применения современных высокоинформативных инструментальных методов, к которым относят и ультразвуковое исследование. Данный метод является распространенным, доступным и неинвазивным, позволяющим широко выявить патологию уже на ранней его стадии, а также оценить степень поражения мио- и эндометрия [22, 50]. Магнитно-резонансная томография, являясь в настоящее время достаточно распространенной методикой, не может быть использована в качестве скрининга и широко применяется лишь в сложных диагностических ситуациях [3, 106].

Диагностика аденомиоза с использованием неинвазивных методов, таких как трансвагинальная эхография и МРТ, имеет четкое клиническое применение и способствует возрождению интереса к дальнейшему изучению патогенеза аденомиоза. Тем не менее исследования по-прежнему затруднены из-за отсутствия единого мнения о классификации поражений [141]. МРТ и трансвагинальная эхография имеют сопоставимую диагностическую точность (площадь под ROC-кривой 0,91 и 0,88 соответственно) [27].

Диагностически ценным и высокоинформативным методом выявления внутриматочной патологии является гистероскопия (ГС), что подтверждается множеством проведенных исследований. Однако диагностическая точность этого метода по отношению к аденомиозу,

согласно данным ряда авторов, может варьировать от 32,2 до 91,4% [3, 19, 90].

Доказано, что эндометриоз может выявляться, в том числе и впервые, с помощью гистеросальпингографии, нашедшей широкое применение при обследовании пациенток с бесплодием [88].

Вопрос о диагностической значимости и необходимости использования лапароскопии для верификации диагноза аденомиоза также относится к разряду спорных. Так, отдельные авторы, аргументируя её диагностическую ценность, предлагают разработанные лапароскопические критерии аденомиоза, к числу которых относятся мраморность поверхности, диффузное увеличение и округлая форма матки, повышая таким образом точность данного метода практически до 100% [3, 4].

Тем не менее, несмотря на убедительность представленных публикаций, вопросы диагностики, необходимости терапии начальных форм аденомиоза остаются нерешенными, особенно в случаях, когда речь заходит о женщинах репродуктивного возраста, стремящихся реализовать детородную функцию, используя вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

## **1.6 Лечение аденомиоза.**

Лечение аденомиоза до настоящего времени остается неразрешенной краеугольной проблемой [10]. На протяжении последних десятилетий при обсуждении консервативных и хирургических подходов было констатировано, что ни одна из рассматриваемых стратегий не оказалась эффективной, медикаментозная терапия действенна лишь для облегчения симптомов данного патологического процесса – купирования синдрома хронической тазовой боли, дисменореи и диспареунии [123].

В обоснование консервативного подхода заложены следующие патогенетические механизмы аденомиоза: аберрация половых стероидных

гормонов, нарушение апоптоза и активация процессов асептического воспаления. С этой целью используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), КОК, антипростагландины, транексамовую кислоту, Даназол, ингибиторы ароматазы, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона или высвобождающую левоноргестрел внутриматочную спираль (ЛНГ-ВМС) [41, 54, 86, 101]. Нестероидные противовоспалительные средства, прогестины, КОК, аГнРГ в настоящее время применяют как для уменьшения болевых проявлений, так и для АМК. Отдельные работы демонстрируют повышение шансов наступления беременности у женщин с бесплодием и аденомиозом после предшествующей терапии аГнРГ [104, 120]. Имеются сведения о повышении вероятности имплантации эмбриона и дальнейшего вынашивания беременности после приема прогестинов [136]. Антипролиферативное и противовоспалительное действие прогестинов аргументирует их использование в основном для контроля болевых симптомов [92]. Внутриматочная спираль, высвобождающая левоноргестрел, чрезвычайно эффективна в отношении АМК и уменьшения размеров матки при долгосрочной курсовой терапии [97]. С учетом сведений о патогенетических механизмах аденомиоза разрабатываются новые препараты для лечения аденомиоза, такие как селективные модуляторы рецепторов прогестерона, ингибиторы ароматазы, вальпроевая кислота и антиагрегантная терапия [132].

При неэффективности медикаментозной терапии, в случае очагового аденомиоза, показано оперативное лечение: гистероскопическая абляция эндометрия, лапароскопическая электрокоагуляция миометрия или аденомиомэктомия с лапароскопической ассистенцией или без неё, фокусированная ультразвуковая абляция под контролем МРТ, эмболизация маточных артерий [101, 70].

Хирургическое лечение аденомиоза продолжает оставаться предметом обсуждения. Ввиду спорных преимуществ консервативной хирургии и возможного увеличения неблагоприятных исходов беременности, особенно в

случаях диффузной формы аденомиоза, клиницисты должны рассматривать операцию строго персонифицированно [122, 131].

Так, Nam J.H. [110] в исследовании, оценивая эффективность радиочастотной абляции эндометрия у 74 из 81 пациенток среднего возраста 35,8 лет с аденомиозом и бесплодием, анализировал исходы наступивших беременностей, послеоперационных осложнений, предоперационных и послеоперационных кровотечений и выраженности болевого синдрома. Из 81 женщины 74 были бесплодны, семь были одинокими на момент радиочастотной абляции эндометрия. Средняя продолжительность от времени радиочастотной абляции эндометрия до зачатия составляла 18,9 месяцев (диапазон 2–72 месяца). Пятьдесят девять пациенток пытались достичь беременность естественным путем, а 22 из общего числа с использованием программы ЭКО. У 29 (35,8%) пациенток было 39 беременностей. За исключением 23 пациенток, которые не планировали её. Показатель наступления беременности достиг 50%. Двадцать две (84,6%) из 29 пациенток родили 24 (66,7%) живых новорожденных (у девяти – роды через естественные родовые пути, у 15-ти – путем кесарева сечения). Двенадцать (33,3%) беременностей закончились самопроизвольным абортом. Разрыва матки ни в одном случае не произошло. Объем менструальной кровопотери и болевой синдром значительно уменьшились в послеоперационном периоде через 1, 3 и 6 месяцев.

Данное наблюдение ещё раз демонстрирует радиочастотную абляцию эндометрия, как минимально инвазивный вариант хирургического лечения для пациенток репродуктивного возраста, позволяющий сохранить фертильность и снизить проявления аденомиоза.

Аденомиомэктомия – другой признанный вариант оперативного лечения аденомиоза с дисменореей и меноррагиями у пациентов с нереализованной репродуктивной функцией и неэффективностью медикаментозной терапии. Несмотря на то, что хирургическое вмешательство эффективно в отношении клинических симптомов аденомиоза, тем не менее

послеоперационная беременность характеризуется высокой частотой выкидышей, истончением стенок матки и высоким риском разрыва матки, возникающим во время прогрессирования беременности [99, 114, 131]. Сообщается о более высокой частоте плотного прикрепления, врастания и предлежания плаценты по сравнению с такими операциями, как кесарево сечение и миомэктомия [57]. Грозным осложнением хирургического лечения у таких пациентов с бесплодием в анамнезе является разрыв матки во время беременности.

Osada H. [114], проведя поиск в Cochrane – базе данных, обнаружил 2365 зарегистрированных случаев аденомиомэктомии, из них 2123 (89,8%) произведенных в Японии. Из наступивших 397 постоперационных беременностей 337 (84,89%) завершились живорождением и 23 случая осложнились разрывами матки. Вероятность наступления беременности и частота уменьшения клинических проявлений аденомиоза после оперативного лечения колебалась в диапазоне от 17,5% до 72,7%. Вместе с тем большинство авторов приводят более высокую частоту наступления беременности при использовании программы ЭКО в сравнении с оперативным лечением [69, 114].

У пациентов репродуктивного возраста с реализованной репродуктивной функцией применима радикальная гистерэктомия при тяжелой стадии аденомиоза, в случае неэффективности других методов терапии [101].

### **1.7 Лечение бесплодия при наличии аденомиоза.**

Значимость аденомиоза в формировании бесплодия остается дискуссионной проблемой и до конца не решены пути его преодоления [25, 46, 108].

Ряд работ демонстрирует после супрессивной гормональной терапии аденомиоза I, II стадии улучшение прогноза наступления естественной беременности [111, 127].

Однако обзор Cochrane E. Hughes и соавт. показал, что указанная тактика не повышает частоту наступления беременности в естественном цикле [115].

Клинические наблюдения также подтверждают, что попытки преодоления бесплодия при аденомиозе путем длительного использования различных методов гормональной терапии, преимущественно антиэстрогенной, часто не приводят к наступлению беременности и пациентки обращаются для проведения программ ЭКО [115]. Также достаточно противоречивы мнения специалистов о влиянии аденомиоза на исходы программ ЭКО и зависимости их результатов от выраженности патологического процесса [42, 139].

По мнению других специалистов, беременность у всех инфертильных пациенток с аденомиозом может быть достигнута только при использовании высоких репродуктивных технологий – программы ЭКО [55, 69].

Существуют различные сообщения о влиянии аденомиоза на успех ЭКО. У женщин с аденомиозом отмечается снижение частоты наступления беременности в программах ЭКО, а также учащение случаев преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек [27, 119, 135, 139, 149].

Michael F. Costello с соавт. [58] провели ретроспективное когортное исследование влияния аденомиоза, диагностированного с помощью трансвагинального УЗИ, на эффективность программы ЭКО у женщин в возрасте до 42 лет с бесплодием. Пациенты были разделены на две группы в соответствии с результатами первичного трансвагинального УЗИ органов малого таза, проведенного до начала программы ЭКО: 1-я группа состояла из 37 женщин с аденомиозом, 2-я группа – из 164 женщин без аденомиоза. Основным критерием оценки результатов было количество живорождений на пациента (цикл ЭКО). Авторы не зарегистрировали различий между двумя

группами ни в ответе яичников на проводимую стимуляцию суперовуляции, ни в эмбриологических параметрах, клинических исходах ЭКО и уровне живорождений на пациента (цикл).

Rehan Salim с соавт. [35] оценили результаты ЭКО в проспективном исследовании с участием 275 женщин с нормальными параметрами овариального резерва, обратившихся впервые для проведения программы ЭКО/ИКСИ. С помощью УЗИ матки выделена группа из 19 пациенток с аденомиозом, пациенты с миомой или перенесенной ранее миомэктомией были исключены. Контрольную группу составили 256 женщин. Обе группы оказались сопоставимы по возрасту, уровням фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), причинам бесплодия, индексу массы тела, общей дозе гонадотропинов и количеству полученных ооцитов. Однако в группе с аденомиозом среднее количество антральных фолликулов оказалось выше ( $P=0,006$ ), но более низкой была частота клинической беременности, составившая 22,2% против 47,2%. Частота развивающейся беременности составила 11,1% против 45,9%, в то время как частота выкидышей значительно превышала таковую, достигая 50,0% против 2,8% – в контрольной группе.

Martínez-Conejero с соавт. [29] оценили рецептивность эндометрия во время «окна имплантации» у 152 женщин с аденомиозом для выявления возможных различий в экспрессии генов при данной патологии. При этом использовался наиболее точный метод определения молекулярного профиля восприимчивости эндометрия. Профиль экспрессии генов, полученных в период «окна имплантации» в проанализированных образцах эндометрия, у пациенток с аденомиозом и без него не отличался. Среди обнаруженных в группе с аденомиозом 34 генов с нарушенной регуляцией ни один не принадлежал к группе генов «окна имплантации» и не имел решающего значения для контроля этого процесса. Далее пациенткам проведена программа ЭКО с использованием ооцитов донора. Были созданы две контрольные группы: одна из пациентов с эндометриозом (144 женщины) и другая (147 женщин) – с отсутствием какой-либо патологии, по данным

ультразвукового исследования. Результаты показали, что у женщин с одним только аденомиозом частота имплантации и наступления беременности была аналогична таковой у двух других групп. Однако число ранних потерь беременности было значительно выше, и, соответственно, частота доношенных беременностей ниже в первой группе. Хотя не было никакой связи между функциональными изменениями и имплантацией, тот факт, что выкидыши были более частыми среди пациентов с аденомиозом, предполагает, что измененные гены при этой патологии могут быть вовлечены в основные функции при развитии ранних стадий беременности и в процесс плацентации. Полученные результаты позволили сделать заключение о наличии фоновой предрасположенности у женщин с аденомиозом к более высокой частоте прерывания беременности в программах ЭКО, ассоциированной с ещё неизвестными молекулярными механизмами, по-видимому, контролирующими имплантацию и наступление беременности.

В ретроспективном когортном исследовании Sunita Sharma с соавт. [67] параметры исхода беременности (клиническая беременность, частота выкидышей, частота живорождений) сравнивались у 973 обследованных, составивших четыре группы: только с эндометриозом (n=355), эндометриозом и аденомиозом (n = 88), только аденомиозом (n=64), и в качестве контроля – с бесплодием трубного фактора (n=466). Частота клинической беременности составила 36,62% у женщин с эндометриозом, 22,72% у женщин с эндометриозом и аденомиозом, 23,44% у женщин с только аденомиозом и 34,55% в контрольной группе. Частота выкидышей оказалась следующей: 14,62%, 35%, 40% и 13,04%, соответственно. Коэффициент живорождения составил 27,47% в контрольной группе, 26,48% у женщин с эндометриозом, 11,36% у женщин с эндометриозом и аденомиозом и 12,5% у женщин только с аденомиозом. Наблюдалось меньшее количество живорождений в группах с аденомиозом по сравнению с таковым в контрольной группе и при сочетании с эндометриозом. Не наблюдалось значительных различий в частоте клинической беременности, количестве выкидышей или рождаемости между

контрольной группой и группой женщин только с эндометриозом. Коэффициент живорождения значительно отличался между контрольной группой, женщинами с аденомиозом ( $P = 0,01$ ) и женщинами с эндометриозом и аденомиозом ( $P = 0,002$ ).

В исследовании Dimitrios Mavrelou с соавт. [139] также подтвердилось, что у пациентов с аденомиозом более низкая частота клинической беременности после ЭКО. Причем выраженность ряда эхо-морфологических признаков, характерных для аденомиоза, увеличивала частоту отрицательных исходов. Так, у 375 женщин общая эффективность программы ЭКО составила 40%, при любых эхографических признаках аденомиоза наблюдался более низкий уровень клинической беременности – 29,2% –, в то время как при тяжелой форме аденомиоза эффективность ЭКО снижалась до 13%.

Учитывая столь низкую эффективность наступления беременности при аденомиозе в программах ЭКО, по единодушному заключению специалистов, необходим ранний скрининг этой группы пациентов, а также проведение предварительной подготовки [67, 143, 149].

Краткий обзор научных исследований отражает актуальность выделения стадий аденомиоза в качестве предикторов для бесплодия и достижения беременности у пациенток перед вступлением в программу ЭКО. Наиболее отвечающей заявленным целям является классификация, разработанная К.В. Краснопольской и выделяющая легкую, среднетяжелую и тяжелую формы диффузного аденомиоза [21].

Польза выделения различных стадий тяжести аденомиоза по УЗ-критериям состоит в том, что это позволяет определить влияние патологии на фертильность пациентки, необходимость проведения лечения, прогнозировать и оценивать эффективность лечения, использовать методы ВРТ для достижения беременности.

По-видимому, отдельно следует рассмотреть встречающиеся в литературе замечания некоторых авторов в отношении неточности УЗИ при идентификации диффузного аденомиоза I стадии распространения, то есть

повышенного риска его гипердиагностики и недооценки легкой формы. В какой-то степени скептицизм оправдан, но других достоверных, доступных и неинвазивных методов диагностики не существует. Более того, легкие формы аденомиоза не подлежат лечению и не сказываются на репродуктивной функции пациентки [12; 119].

Что касается дифференциальной диагностики средне-тяжелой и тяжелой форм диффузного аденомиоза, то в действительности она представляет проблему лишь в очень незначительном числе случаев, поскольку эти две формы достаточно надежно идентифицируются с помощью УЗ-аппаратов экспертного класса и при наличии минимального необходимого опыта у проводящего исследование специалиста.

При назначении разнообразных схем гормонального лечения эндометриоза преследуется основная цель – вызвать атрофию гетеротопических очагов за счет угнетения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (ГГЯ) системы [28, 98]. Тем не менее большинство авторов подчеркивают, что лечение является симптоматическим, обеспечивающим кратковременное купирование клинических симптомов, а не излечение заболевания как такового [4].

### **1.8 Предварительная терапия аденомиоза перед проведением программы ЭКО.**

Наиболее распространенной тактикой является медицинская супрессия аГнРГ перед применением ВРТ.

Grace Younes и соавт. [149] провели анализ и объединили существующие данные о влиянии аденомиоза на фертильность и исходы программ ЭКО. Проведен электронный поиск пациентов с использованием следующих баз данных: Pubmed, Embase, Ovid Medline, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований и Google Scholar – в результате этого были определены все связанные статьи до ноября 2016г. Были включены 11 сравнительных исследований, в которых оценивались

клинические результаты лечения ЭКО у женщин с аденомиозом, диагностированным с помощью МРТ или трансвагинального УЗИ (519 пациентов), и без такового (1535 пациентов). Произведено сравнение фертильности в двух группах бесплодных женщин с аденомиозом, не получавших лечение и пролеченных хирургически или медикаментозно с использованием аГнРГ. Реализация репродуктивной функции по частоте имплантации, достижению клинической беременности на перенос эмбриона, продолжающаяся беременность и живорождение у женщин с аденомиозом были значительно ниже, чем у женщин без данной патологии. Частота выкидышей у женщин с аденомиозом была выше, чем у женщин без него. Был сделан вывод, что использование аГнРГ увеличивает частоту наступления беременностей. При этом длительная супрессия потребовала увеличение дозы гонадотропинов на цикл ВРТ.

Этот вывод подтверждает работа Хаони Нои с соавт. [135], которые провели наблюдательное когортное исследование трех групп пациентов, проходящих первый цикл лечения ЭКО с нормальным овариальным резервом: группа А (n362) – пациентки с аденомиозом в супердлинном протоколе с аГнРГ, группа В (n127) – пациентки с аденомиозом в длинном протоколе с аГнРГ, группа С (n3471) – пациентки с трубным бесплодием, которым проводилась программа ЭКО в длинном протоколе с аГнРГ.

Результаты проведенного исследования показали, что частота имплантации и живорождений увеличивались в супердлинном протоколе с аГнРГ по сравнению с таковым при длинном протоколе с аГнРГ. Пациенты с аденомиозом в супердлинном протоколе с аГнРГ имели лучшие исходы беременности, нежели пациенты в длинном протоколе с аГнРГ. Авторы заключили, что аденомиоз может негативно повлиять на исходы ЭКО независимо от состояния овариального резерва.

По представленным в литературе многочисленным данным назначение аГнРГ на 3-6 месяцев у пациенток II – IV стадии распространения НГЭ перед

вступлением в программу ЭКО значительно повышает вероятность наступления беременности и процент живорождения [109].

Исследование J.Lin и соавт. [103] также демонстрирует клиническую эффективность использования данной группы препаратов при лечении аденомиоза у пациенток с бесплодием. Так, увеличенные размеры матки (соответственно 7-10 неделям условной беременности) после терапии аГнРГ уменьшились до нормальных или почти нормальных размеров; менструальный цикл восстановился через 80-90 дней, и в трех случаях естественное зачатие произошло в течение четырех менструальных циклов после отмены гормональной терапии. Таким образом, авторы показали эффективность использования аГнРГ в уменьшении размеров матки при аденомиозе различной стадии распространения, увеличение восприимчивости эндометрия для эмбрионов и способность матки вынашивать беременность. При бесплодии, ассоциированном с аденомиозом, применение аГнРГ может явиться альтернативой оперативному лечению и снизить риск грозных послеоперационных осложнений – разрывов матки при наступлении беременности. При бесплодии лечение аГнРГ перед лапароскопической операцией значительно снижает хирургические трудности и интраоперационную кровопотерю.

Park C.W. и соавт. [120] при ретроспективном анализе сравнили эффективность программы ЭКО (криоперенос) при предварительном назначении аГнРГ и без него на начальном этапе подготовки эндометрия с использованием заместительной гормональной терапии. В циклах переноса замороженных эмбрионов длительное предварительное назначение аГнРГ повышало частоту имплантации, клинической беременности и продолжающейся беременности у пациенток с аденомиозом.

Таким образом, представленные данные однозначно указывают на положительные эффекты аГнРГ у женщин с аденомиозом и бесплодием, как в качестве предварительного лечения его тяжелых форм, так и в программах ЭКО. Однако не освещены терапевтические подходы в отношении

бессимптомного аденомиоза начальных стадий. Тем более что наряду с положительными эффектами использования длительной супрессии аГнРГ в литературе встречаются исследования, демонстрирующие диаметрально противоположное их влияние на исходы программ ЭКО [95].

Результаты ретроспективного когортного исследования Chen M. с соавт. [95] показали, что предварительная терапия аГнРГ перед началом длинного протокола с аГнРГ не улучшила частоту живорождений в циклах переноса свежих эмбрионов или наступления беременности у бесплодных женщин с аденомиозом при ЭКО/ИКСИ. Кроме того, имелись более высокие риски развития синдрома гиперстимуляции яичников, связанных с ним осложнений, а также отмены переноса свежих эмбрионов. В исследовании 374 пациенткам с диагнозом аденомиоз (477 циклов) была проведена программа ЭКО/ИКСИ в длинном протоколе с аГнРГ с предварительным, в течение 3 месяцев, и без предварительного лечения аГнРГ. Частота живорождений в циклах переноса свежих эмбрионов была выше в группе без предварительной подготовки, чем в группе предварительного лечения аГнРГ (37,7 против 21,2%,  $P = 0,028$ ).

#### **Другая медикаментозная супрессия перед ВРТ:**

Zhou Liang с соавт. [71] провели ретроспективное исследование, в которое были включены 358 женщин с аденомиозом, перенесших ЭКО. Из них 134 женщины были включены в группу ЛНГ-ВМС, а еще 224 женщины были в контрольной группе. Результаты этого исследования выявили положительный эффект исходов программ ЭКО предварительного лечения ЛНГ-ВМС у женщин с аденомиозом: частота имплантации составила 32,1% против 22,1%, частота клинической беременности составила 44% против 33,5% между группой ЛНГ-ВМС и контрольной группой.

Открытое контролируемое исследование без рандомизации D.de Ziegler и соавт. [142] продемонстрировало эффективность применения КОК в непрерывном режиме в течение 6-8 недель перед ВРТ у женщин с эндометриозом, при этом были получены сопоставимые результаты с таковыми

у женщин, не страдающих данным заболеванием. Характерным явилось то, что не было отмечено снижение дозы гонадотропинов при стимуляции пациенток, принимающих КОК, по сравнению с контрольной группой.

Резюмируя, следует сказать, что проблемы аденомиоза, особенно бесплодия при аденомиозе, крайне актуальны. Исследования влияния аденомиоза на эффективность проведения программы ЭКО противоречивы, не до конца выяснены многие аспекты патогенеза заболевания, единой классификации аденомиоза и его влияния на репродуктивную функцию. Не решен вопрос и о роли различных методов лечения и реабилитации в восстановлении генеративной функции и повышении эффективности программ ЭКО, что обуславливает необходимость дальнейших исследований.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

### **2.1. Материал исследования**

Отбор пациентов для проведения нашего исследования осуществлялся на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих). С 2018 г. по 2020 г. в 1-м гинекологическом отделении Института репродуктивной медицины (руководитель отделения – к.м.н. А.Н. Абубакиров) была обследована 731 пациентка репродуктивного возраста (в среднем  $34,3 \pm 4,3$  лет), имеющая в анамнезе 3 и более неудачные попытки ЭКО, проводимые с целью достижения беременности.

Научное исследование одобрено Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 8 от 31 октября 2019 г.)

Основанием для проведения программ ЭКО послужило наличие следующих факторов бесплодия: трубно-перитонеальный (ТПФ) – 31,1%, сочетанный – 26,8%, мужской – 16%, эндометриоз – ассоциированное бесплодие – 18%, бесплодие неясного генеза – 8,1%.

Для выяснения причин неудачных попыток ЭКО пациенткам выполнено расширенное обследование: инфекционное, генетическое, иммунологическое, эндокринное, исследование системы гемостаза с определением волчаночного антикоагулянта и носительства мутаций генов тромбофилии.

После проведенного обследования была выделена группа пациентов из 198 женщин (27,1% от всех обследованных), у которых был установлен диагноз «эндометриоз матки» (аденомиоз), что было расценено, как возможная причина отсутствия имплантации и наступления беременности.

**Обоснованиями указанного предположения явились следующие факты:**

- получение у всех пациенток от 5 до 18 ооцитов и от 2 до 9 эмбрионов хорошего качества;
- отсутствие аутоиммунных, инфекционных и эндокринных заболеваний у супругов, способных отрицательно сказаться на результатах лечения;
- наличие результатов УЗИ, выполненного дважды и указывающего на признаки аденомиоза: передне-задний размер матки – от 4,4 до 7,3 см.; изменение толщины передней и задней стенок матки – от 0,3 до 2,2 см; повышенная эхогенность миометрия различной толщины; наличие анэхогенных включений в миометрии.

Указанные признаки разной степени выраженности присутствовали у всех пациенток.

### **Дизайн исследования**

1. Исходя из цели и задач исследования, на первом этапе проводилась верификация диагноза с использованием клинических и инструментальных методов обследования пациенток. Определена приоритетность диагностических тестов в постановке диагноза «аденомиоз».

2. Из 198 пациенток, у которых по данным эхографии установлен диагноз аденомиоз, были выделены 128 пациенток, составивших группу исследования, в которой проводили лечение эндометриоза матки в течение 3 месяцев: аГнРГ, КОК и Диеногест в непрерывном режиме, как подготовительная терапия перед программой ЭКО. Семидесяти пациенткам репрезентативного возраста с наличием аденомиоза (группа сравнения) предварительное лечение не назначалось. Смысл включения этой группы пациенток заключался в оценке эффективности последующего лечения группы исследования методом ЭКО по сравнению с женщинами, не получавшими предварительного лечения аденомиоза.

3. Пациентки группы исследования произвольно разделены на 3 группы в зависимости от назначенного лечебного воздействия:

I гр. – КОК (45 человек) в непрерывном режиме – 3 мес.

II гр. – аГнРГ (38 человек) в непрерывном режиме – 3 мес.

III гр. – Диеногест (45 человек) в непрерывном режиме – 3мес.

4. Перед началом лечебных мероприятий оценены клинико-лабораторные характеристики пациенток, стадия аденомиоза, проведена иммуногистохимическая оценка рецептивности эндометрия.

5. После окончания лечения оценены переносимость препарата, клинико-лабораторные характеристики, состояние матки в зависимости от стадии эндометриоза по результатам ультразвукового исследования, рецептивность эндометрия иммуногистохимическими методами.

6. Проведено лечение бесплодия методом ЭКО, оценена частота наступления беременности.

#### **Критерии включения в исследование:**

- Репродуктивный возраст (20-40 лет).
- Сохраненные параметры овариального резерва.
- Признаки аденомиоза по результатам эхографии.
- Неэффективность попыток ЭКО в анамнезе.
- Возможность проведения оплодотворения методом ЭКО или ИКСИ по результатам исследования спермограмм супругов.

#### **Критерии исключения:**

- Регламентируемые приказом 107Н МЗ РФ 2012г.
- Узловая и диффузно-узловая форма аденомиоза, требующая оперативного лечения.
- Тяжелые формы патозооспермии у супруга.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Клинические и лабораторные методы исследования.**

Изучены анамнестические данные, включавшие особенности преморбидного фона, перенесенные и сопутствующие гинекологические и

экстрагенитальные заболевания в различные периоды жизни, перенесенные оперативные вмешательства, тактики лечения бесплодия (включая ВРТ), состояние менструальной (возраст менархе, особенности менструального цикла и его нарушения), половой и репродуктивной (количество беременностей, их течение, исход) функций.

При выяснении истории заболевания обращали внимание на предъявляемые жалобы, время их возникновения, особенности клинического течения, характер и объем проведенного ранее консервативного и хирургического лечения и их эффективность, наличие другой гинекологической патологии, состояние функции смежных органов.

При клиническом обследовании проводили общий осмотр, оценку телосложения и конституциональных особенностей (росто-весовой коэффициент), состояние молочных желез, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, пищеварительной, нервной и эндокринной систем.

Гинекологический статус определяли на основании осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки с помощью зеркал, бимануального влагалищного исследования.

Были использованы рутинные методы клинического обследования: клинический анализ крови, гормональный скрининг (женские половые гормоны и гормоны щитовидной железы), общий анализ мочи, определение групповой и резус принадлежности крови, анализ биохимических параметров крови и гемостазиограммы, отражающих функцию печени и почек, глюкозы крови, реакция Вассермана, тест на ВИЧ-инфекцию и HBS-антиген, исследование инфекций, состояния молочных желез, шейки матки (согласно приказу 107Н МЗ РФ от 2012 г.)

Всем пациенткам проведено исследование состояния овариального резерва на 2-3-й день менструального цикла с определением концентраций ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола ( $E_2$ ), антимюллерового гормона (АМГ) в плазме крови. Исследования проводили с помощью радио

иммунологического метода с использованием наборов тест-системы, прошедших государственную регистрацию в Минздраве России фирмы «Hoffman la Roche Ltd» (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas Core этой же фирмы, а также гемолюминисцентной тест-системы фирмы DPC (США) на автоматическом анализаторе «Immulite» (США). Концентрацию гормонов в плазме крови выражали в системе СИ.

Измерение показателей АМГ проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Значение АМГ менее 1,0 нг/мл расценивали как низкий овариальный резерв, от 1,5 до 2,5 – как нормальный и более 2,5 – высокий овариальный резерв.

Дополнительно методом ИФА определяли уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона (Р) в сыворотке крови. Уровень ФСГ изучали перед началом контролируемой индукции овуляции на 2-3-й день менструального цикла, уровни ЛГ, эстрадиола и прогестерона – на 6-й день стимуляции и в день введения триггера овуляции с целью определения динамического изменения показателей при реализации программы ЭКО и переносе эмбриона (ПЭ) у исследуемых групп пациенток.

### **2.2.2 Инструментальные методы обследования.**

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили всем женщинам, участвовавшим в обследовании. Эхографию органов малого таза осуществляли в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики (заведующий, д.м.н., профессор Гус А.И.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России на аппарате E10 (GE Healthcare ultrasound, США). При проведении исследований использовали трансабдоминальный (3-9 МГц) и трансвагинальный (4-9 МГц) мультислотные датчики.

Ультразвуковое исследование выполняли не позднее 5-го дня менструального цикла для оценки состояния эндометрия и овариального резерва, исключения образований в области придатков матки.

Изучение структуры миометрия, установление диагноза «аденомиоз» и определение его стадии проводили во 2-ю фазу цикла (на 21-23-й день менструального цикла).

**Задачи эхографического исследования включали в себя:**

- оценку состояния овариального резерва, проводимого не позже 5-го дня менструального цикла, с фиксированием размеров яичников и числа антральных фолликулов в них, а также исключение яичниковых образований;
- установление диагноза «аденомиоз» и определение его стадии проводили дважды, не позже 7-го дня менструального цикла и во вторую фазу цикла – на 21-23-й день менструального цикла.

Использовали эхографические признаки, представленные в работе В.Н. Демидова, А.К. Хачатрян, А.И. Гуса, 1997 г., и классификацию аденомиоза тех же авторов:

- увеличение матки в основном за счет переднезаднего размера и ассиметричное утолщение одной из стенок;
- наличие зоны повышенной эхогенности круглой или овальной формы в миометрии, анэхогенных участков или кистозных полостей, содержащих мелкодисперсную взвесь;
- нечеткий контур полости матки (неравномерность толщины базального слоя эндометрия, его зазубренность);
- присутствие зоны повышенной эхогенности в миометрии, дающей линейные акустические тени;
- гиперэхогенные линейные структуры на границе эндометрия и миометрия.

**Стадии аденомиоза.**

**Стадия I диффузного аденомиоза:**

- наличие в толще эндометрия тонких поперечных анэхогенных полосок, идущих от базального слоя к середине М-эхо, а также анэхогенных включений (кист) в миометрии и на границе эндометрия и миометрия;

- неравномерность толщины базального слоя эндометрия и «изъеденность» контуров эндометрия по базальной пластинке, что выглядит как локальный дефект эндометрия; миометрий за базальной пластинкой не изменен;

- матка обычно имеет нормальные размеры, но может обнаруживаться разная толщина передней и задней стенок матки;

- появление в области базального слоя гипо- и анэхогенных зон пониженной эхогенности в эндометрии и небольших гиперэхогенных образований в толще миометрия рядом с эндометрием.

### **Стадия II диффузного аденомиоза:**

- увеличение толщины матки, превышающее верхнюю границу нормативных значений;

- утолщение одной из стенок матки по сравнению с другой на 4 мм и более;

- появление в миометрии, расположенном ближе к полости матки, зон с участками неоднородной (повышенной и пониженной) эхогенности различной величины;

- наличие внутри зоны повышенной эхогенности небольшого округлого анэхогенного образования диаметром 2-5 мм;

- появление анэхогенных полостей различной формы и размера, содержащих мелкодисперсную взвесь (кровь), а иногда и плотные включения небольшой эхогенности (сгустки крови);

- толщина эндометрия обычно снижена и не соответствует дню менструального цикла (за счет сдавления эндометрия измененным миометрием);

- появление в месте расположения патологического образования частой поперечной исчерченности со средней и низкой эхогенностью;

- эффект ослабления УЗ-волны за патологическим образованием.

### **Стадия III диффузного аденомиоза:**

- значительное увеличение в основном передне-заднего размера матки;
- утолщение одной из стенок матки по сравнению с другой на 10 мм и более;
- наличие в миометрии зоны повышенной неоднородной эхогенности, занимающей более половины толщины стенки матки;
- выявление в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности и анэхогенной – в области дальнего фронта.

Оценку состояния матки проводили дважды: до назначения терапии и в процессе лечения через 1, 2 и 3 месяца.

При проведении программ ЭКО пациенткам проводили эхографическое мониторирование индуцированного цикла по общепринятым схемам.

**Гистеросальпингография** проведена 52 женщинам.

**Гистероскопия и офисная гистероскопия** проведены всем пациенткам дважды: до начала лечения и после его окончания.

**Офисную гистероскопию выполняли** по следующей методике: использовали современные гистероскопы фирмы Шторц небольшого диаметра (3 мм), обеспечивающие эффективную панорамную визуализацию и, в то же время, не требующие расширения цервикального канала.

При проведении офисной гистероскопии пациентка находится на операционном столе в лапаротомической позиции. Без предварительного введения влагалищных зеркал и наложения на шейку матки пулевых щипцов гистероскоп вводили во влагалище при подаче среды растяжения, в качестве которой использовали 0,9% раствор NaCl. При утечке физиологического раствора из влагалища половые губы сводили большим и указательным пальцами левой руки. После наполнения влагалища средой растяжения производили вагиноскопию, кольпоскопию и находили наружный зев цервикального канала. Последующие этапы введения гистероскопа в полость

матки через цервикальный канал не отличались от традиционной гистероскопии.

При офисной гистероскопии, как и при традиционном жидкостном гистероскопическом исследовании, предоставлялась возможность детального изучения состояния полости матки, устьев маточных труб и эндометрия. Визуальная оценка эндометрия дополнялась его прицельной биопсией в интересующих участках или тотальным диагностическим выскабливанием (при наличии соответствующих показаний).

Офисная гистероскопия была проведена всем пациенткам группы исследования (n=128). Из них у 15 пациенток была выполнена гистерорезектоскопия, к показаниям которой были крупный полип (4 пациентки), внутриматочные синехии (6 женщин), субмукозная миома матки (2 пациентки), подозрение на гиперплазию эндометрия (3 женщины). Всем пациенткам в процессе исследования была проведена прицельная биопсия эндометрия или диагностическое выскабливание слизистой тела матки.

Длительность проведения офисной гистероскопии составила 10 ( $\pm 1,8$ ) мин. Забор эндометрия для иммуногистохимического и морфологического анализа осуществляли дважды в течение менструального цикла: первый забор на 7-8-й день во время проведения гистероскопии и повторно – на 21-23-й день путем пайпель - биопсии.

Гистероскопическую картину оценивали, используя классификацию аденомиоза по степени распространения (Г.М. Савельева, 1983 г.):

I ст. - рельеф стенок не изменен, определяются эндометриоидные ходы в виде глазков темно-синюшного цвета или открытые кровоточащие стенки матки при выскабливании обычной плотности;

II ст. - рельеф стенок матки (чаще задней) неровный, имеет вид продольных или поперечных хребтов или разволокненных мышечных волокон, визуализируются эндометриоидные ходы. Стенки матки ригидные, полость плохо растяжима, стенки плотнее, чем обычно;

III ст. - по внутренней поверхности матки определяются выбухания

различной величины без четких контуров. На поверхности их иногда эндометриоидные ходы. Неровная поверхность стенки, ребристость, стенки плотные, при выскабливании слышен скрип.

### **2.2.3 Пайпель-биопсия эндометрия и исследование рецептивности эндометрия.**

Биопсию эндометрия из области дна матки проводили в асептических условиях без предварительной анестезии с помощью аспирационной кюретки Pipelle de Cornier («Laboratoire C.C.D.», Франция) на 7-ой день лютеиновой фазы менструального цикла. Материалы биоптатов фиксировали в 10%-м нейтральном формалине в течение 24 часов. Образцы были обработаны по общепринятой стандартной методике и заключены в парафин. Срезы толщиной 5 мкм готовили на роторных микротомемах и окрашивали гематоксилином и эозином. Исследование гистологических препаратов проводилось при помощи светового микроскопа и увеличении от х50 до х400.

Осуществляли гистологическое датирование эндометрия, стадию развития эндометрия, полноценность секреторной трансформации. Иммуногистохимические реакции осуществляли на депарафинированных срезах толщиной 4-5 мкм по общепринятым протоколам (DAKO protocols). Патоморфологические и иммуногистохимические исследования выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель лаборатории, д.м.н. Асатурова А.В.)

Для оценки рецепторного статуса эндометрия определяли CD56, CD138, PgR, ER, LIF 2/200. Использовали иммуногистохимическое исследование с антителами к PgR (1E2, Roche-Ventana), ER (SP1, Roche-Ventana), CD56 (123C3, Roche-Ventana), CD 138 (B-A38) CD-138/syndecan-1, Roche-Ventana), LIF (Abcam).

Результаты исследования оценивали в баллах:

PgR – 10 баллов (рецепторы к прогестерону обнаружены во всех 100% клетках эндометрия)

ER – 10 баллов (рецепторы к эстрадиолу обнаружены во всех 100% клетках эндометрия)

LIF – максимум 10 баллов

CD56 – максимум 10 баллов

CD138 – не выявлены

Нормальными считали следующие результаты:

Коэффициент рецептивности эндометрия по соотношению

PgR/ER – 2-4

Экспрессия LIF не менее 8 баллов

CD56 в лимфоцитах не менее 8 баллов

CD138 в лимфоцитах – 0 баллов

Кроме того, идентифицировали количество пиноподий в образцах тканей эндометрия при проведении световой микроскопии. Нормой считали количество пиноподий не менее 60% в поле зрения.

Для доказательности результатов исследования была сформирована группа контроля, в которую вошли 30 фертильных женщин с регулярным овуляторным менструальным циклом, благодаря которой проведена сравнительная оценка функционального состояния репродуктивной системы, в том числе и эндометрия у пациенток с диагнозом аденомиоз. В группу контроля были включены 30 здоровых женщин в возрасте от 24 до 32 лет (средний возраст  $28 \pm 3,8$  лет), фертильных, обратившихся для подбора метода контрацепции. У женщин группы контроля образцы забирали методом пайпель – биопсии после их добровольного информированного согласия.

### **2.3 Программы ЭКО**

Программы ЭКО выполняли на базе отделения сохранения и восстановления репродуктивной функции (1-е гинекологическое отделение Института репродуктивной медицины) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по общепринятым принципам, включающим в себя следующие этапы:

- стимуляцию суперовуляции;
- мониторинг роста и развития фолликулов (ультразвуковой и гормональный);
- трансвагинальную пункцию фолликулов под контролем эхографии, получение преовуляторных ооцитов;
- получение спермы и подготовка ее к инсеминации *in vitro*;
- инсеминацию ооцитов *in vitro* или проведение интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ);
- культивирование половых клеток и эмбрионов, установление факта оплодотворения ооцитов и дробления эмбрионов;
- перенос эмбрионов в полость матки;
- криоконсервация эмбрионов (не во всех случаях).

Для стимуляции яичников использовали «длинные» протоколы с аГнРГ и протоколы с антГнРГ. Протокол выбирали в зависимости от состояния овариального резерва пациенток. У большинства пациенток с сохраненным овариальным резервом и наличием аденомиоза в 75% случаев был назначен «длинный» протокол с аГнРГ, у 25% – протокол с антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ).

Группу сравнения составили 70 пациенток репрезентативного возраста с наличием аденомиоза с аналогичной стадией распространения, но не получивших предварительного лечения. Смысл включения этой группы пациенток заключался в оценке эффективности последующего лечения групп исследования методом ЭКО по сравнению с женщинами, которым не проводилось лечение аденомиоза.

#### **2.4 Статистическая обработка полученных данных**

Для статистической обработки использовали статистический пакет IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corp., США).

Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате  $M(SD)$ , где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение отличное от нормального, представлены в формате  $Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$ , где  $Me$  — медиана, а  $Q_{25\%}$  и  $Q_{75\%}$  — верхний и нижний квартили.

Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (%).

Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных количественных показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп при равенстве дисперсий) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для 2-х независимых выборок с поправкой Бонферрони на непрерывность. В случае неподтверждения гипотезы нормального распределения для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Круаскала-Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп с помощью U-критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

Для определения различий в числовых показателях, изменявшихся в ходе лечения, применяли парный критерий Стьюдента для 2-х зависимых выборок, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод – T-критерий Вилкоксона.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками использовали метод Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность ( $\chi^2$ ), точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия Хи-квадрат Пирсона использовался Z-критерий (аналог t-критерия Стьюдента для долей), а для 0% и 100% - с поправкой для концевых точек.

Для оценки изменения дихотомических показателей в ходе лечения использовали критерий Мак-Нимара.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался за равный 0,05

## **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.**

### **3.1 Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика пациентов.**

#### **3.1.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток.**

Как было представлено в главе «Материал и методы исследования», всего обследована 731 пациентка среднего возраста 34,3 ( $\pm 4,3$  лет), которая ранее с целью достижения беременности проходила программу ЭКО и имела в анамнезе 3 и более неудачные попытки. Среди факторов бесплодия, послуживших основанием для проведения программ ЭКО, доля трубно-перитонеального составила – 31,1%, сочетанного – 26,8%, мужского – 16%, эндометриоз – ассоциированного – 18%, бесплодия неясного генеза – 8,1%. Представленные данные типичны для пациенток программ ЭКО.

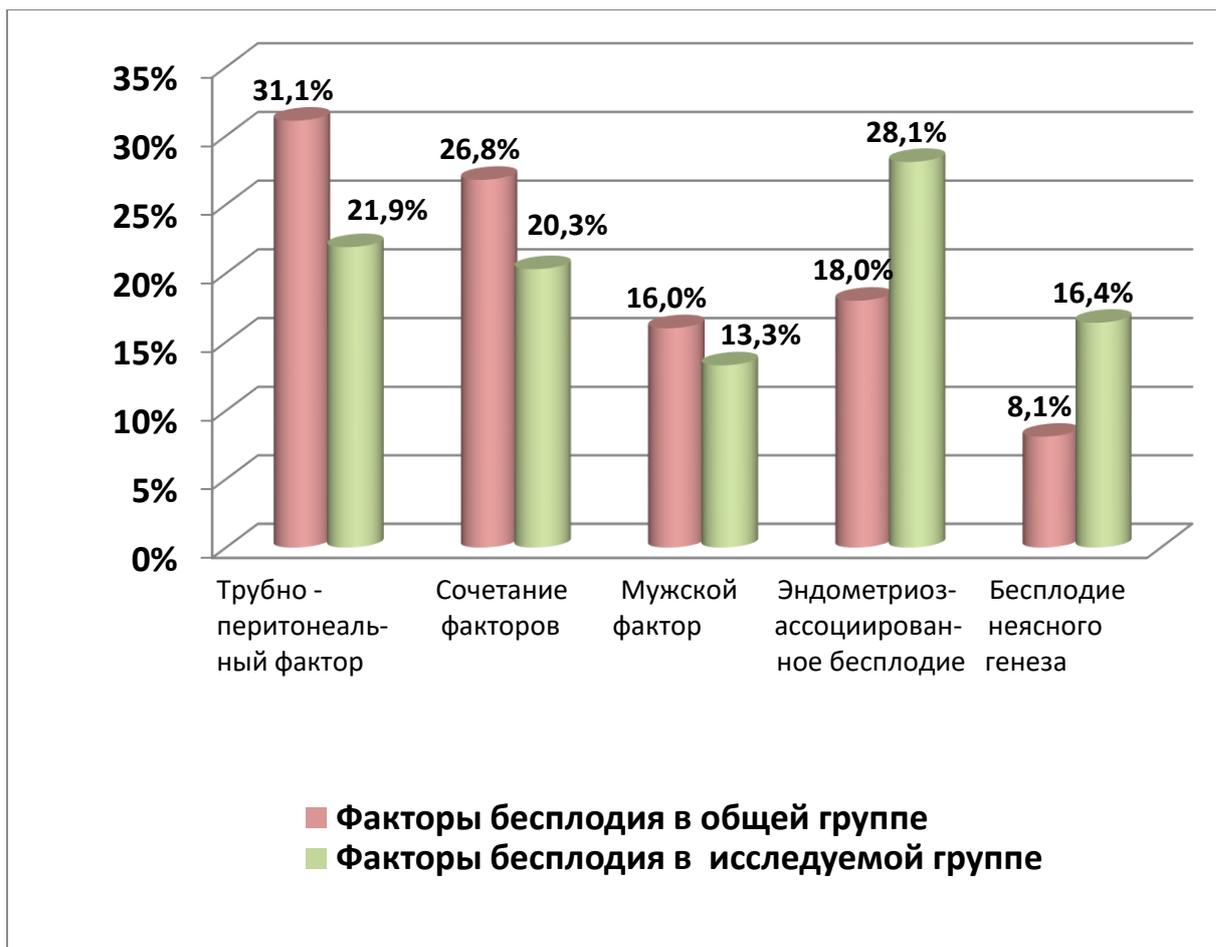
Из когорты обследованных отобрана группа из 198 пациенток (27,1%) с установленным диагнозом «аденомиоз», расцененным как единственно возможная причина отсутствия имплантации и наступления беременности. Из 198 выделены составившие основную группу исследования 128 пациенток, которым проводили лечение аденомиоза в течение 3 месяцев: аГнРГ, КОК и Диеногест в непрерывном режиме в качестве подготовительной терапии перед программой ЭКО. Остальным 70 пациенткам репрезентативного возраста с наличием аденомиоза (группа сравнения) предварительное лечение не проводили.

При детализации причин бесплодия у женщин основной группы и сравнения их с таковыми в общей группе обследованных были получены различающиеся данные. Так, в основной группе частота изучаемых факторов распределилась следующим образом:

- трубно-перитонеальный фактор составил 21,9%;
- сочетание факторов бесплодия в 20,3%;
- эндометриоз-ассоциированное бесплодие в 28,1%;
- мужской фактор в 13,3%;
- бесплодие неясного генеза в 16,4%.

Обращает на себя внимание факт значительного увеличения доли эндометриоз-ассоциированного бесплодия (28,1% против 18% в общей группе) и бесплодия неясного генеза (16,4% против 8,1% в общей группе).

На рис. № 1 представлена сравнительная диаграмма распределения частоты факторов бесплодия.



**Рис. 1.** Сравнительная диаграмма распределения частоты факторов бесплодия

Клинико-anamнестические характеристики пациенток представлены в таблице № 1.

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток  
(n=128)

Параметр	Абс.число	%
Возраст по группам		
25 - 34 года	98	76,6
> 35 лет	30	23,4
Длительность бесплодия		
1 – 3 года	38	29,7
3 – 7 лет	47	36,7
более 7 лет	43	33,6
Первичное бесплодие	61	47,7
Вторичное бесплодие	67	52,3
Роды в анамнезе	23	18,0
Аборты в анамнезе	36	28,1
С/выкидыши и неразвивающиеся беременности в анамнезе	28	21,9
В/маточные беременности в анамнезе	4	3,1

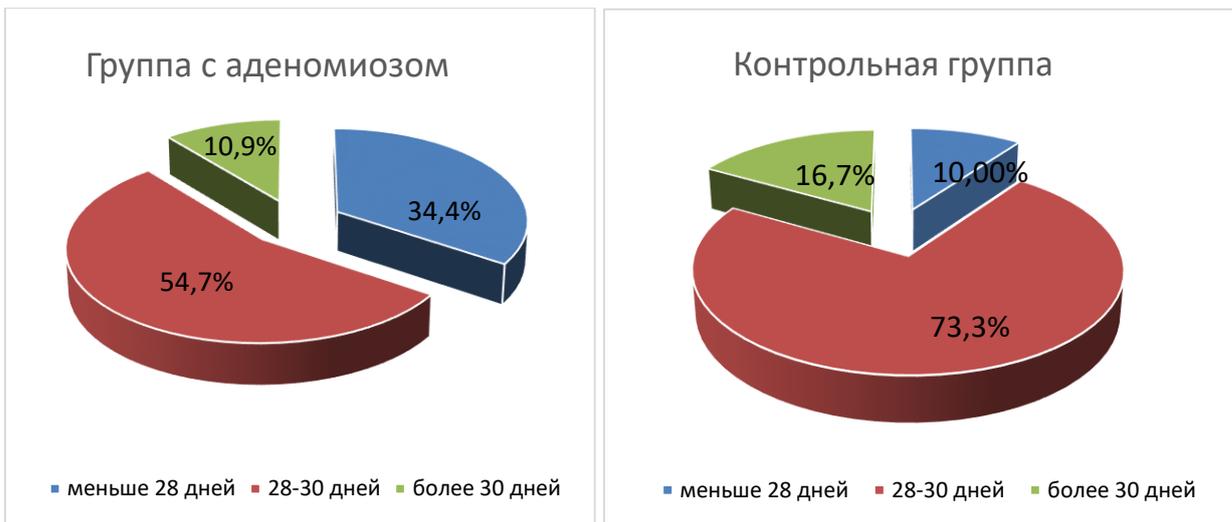
Представленные данные демонстрируют неблагоприятный репродуктивный анамнез у обследуемых женщин, что отражается в значительной доле (23,4%) длительного вторичного бесплодия: так роды имели только 18% женщин, а аборты и потери беременности – 28,1% и 21,9%. В контексте задач исследования интерес представлял скрупулезный анализ характера менструального цикла. Эти данные представлены в таблице № 2. Исходя из того, что клинические симптомы аденомиоза неспецифичны и могут быть обусловлены другими состояниями, мы сравнили характер менструального цикла у женщин основной группы (128 женщин) и у 30 здоровых, фертильных женщин того же возраста.

Таблица 2. Сравнительный анализ менструального цикла

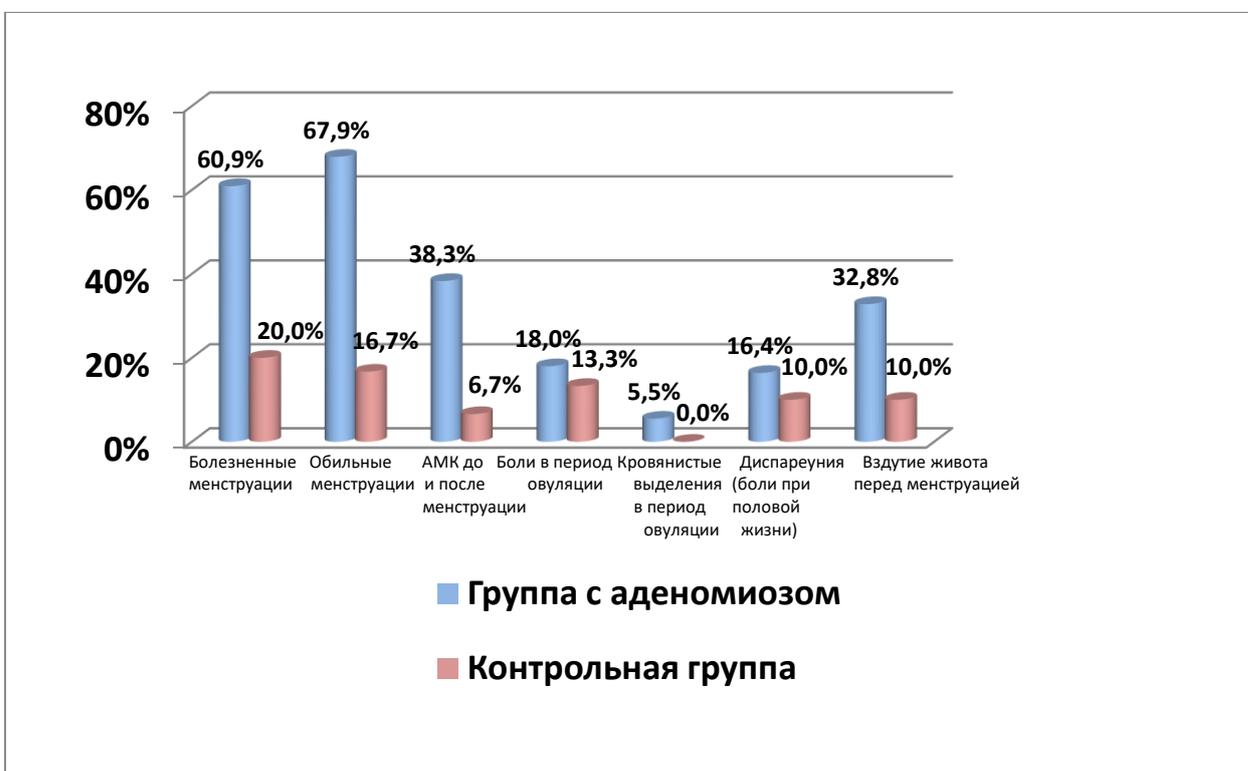
	n = 128	n = 30	Хи-квадрат (p)
Длительность менструального цикла:			
меньше 28 дней	44 (34,4%)	3(10%)	0,03
28 – 30 дней	70 (54,7%)	22 (73,3%)	
более 30 дней	14 (10,9%)	5 (16,7%)	
Болезненные менструации	60,9%	20%	<0,001
Обильные менструации	67,9	16,7%	<0,001
АМК до и после менструации	38,3%	6,7%	0,09
Боли в период овуляции	18%	13,3%	0,38
Кровянистые выделения в период овуляции	5,5%	0%	0,02
Диспареуния (боли при половой жизни)	16,4%	3(10%)	0,55
Вздутие живота перед менструацией	32,8%	3(10%)	0,03

Представленные данные показывают, что такие клинические признаки, как обильные, болезненные менструации, АМК до и после менструации, кровянистые выделения в период овуляции и вздутие живота перед менструацией в 3-5 раз встречаются чаще у пациенток с аденомиозом, чем без такового.

Рисунки № 2.1, № 2.2 демонстрируют сравнительный анализ клинических характеристик пациенток.



**Рис. 2.1.** Длительность менструального цикла



**Рис. 2.2.** Сравнительная характеристика клинических признаков пациенток

При исследовании перенесенных хронических генитальных инфекций хламидиоз отмечен у 13,3% обследованных, носительство уреаплазмы – у 17,2%, микоплазмы – у 21,1%, гарднереллы – у 18%. Внутриматочные вмешательства – прерывание беременности, диагностические выскабливания полости матки, гистероскопия и

диагностическое выскабливание эндометрия – имели в анамнезе все пациентки, причем более 2-х внутриматочных вмешательств – более половины из них (57,8%).

### **3.1.2 Результаты инструментального обследования пациенток (n = 128).**

Исходя из того, что диагностика аденомиоза, как и определение стадии распространения патологического процесса, представляет определенные сложности, мы попытались использовать все известные методы диагностики и сопоставить полученные результаты. Пятидесяти двум пациенткам на этапе обследования по поводу бесплодия была произведена гистеросальпингография, целью которой в основном явилась оценка проходимости маточных труб. Тем не менее представленные гистерограммы нами проанализированы для верификации аденомиоза. При использовании критериев, разработанных А.Н. Стрижаковым и А.И. Давыдовым (1996 г.), аденомиоз был установлен в 67,3% (35) случаев. Рентгенологическая картина показала:

- полость матки неправильной треугольной формы с уменьшенным продольным размером, расширением истмического отдела и канала шейки матки – 17,3% (9) случаев;
- полость матки неправильной треугольной формы с увеличенным поперечным размером – 15,4% (8) случаев;
- полость матки неправильной треугольной формы с неровными контурами – 15,4% (8) случаев;
- полость матки неправильной формы с дефектом наполнения – 9,6% (5) случаев;
- полость матки неправильной треугольной формы с закругленными углами – 9,6% (5) случаев;

Кроме того, в каждом пятом случае имел место феномен «законтурные тени», являющийся признаком аденомиоза.

В многочисленных работах указано, что эхографическое исследование является на сегодняшний день наиболее достоверным диагностическим методом выявления аденомиоза. Проведение трансвагинального исследования дважды – на 5-7-й и 21-23-й дни менструального цикла – позволило обнаружить у всех исследуемых пациенток признаки, присущие аденомиозу.

Указанные критерии были представлены следующими изменениями матки:

- увеличение матки в основном за счет передне-заднего размера и ассиметричное утолщение одной из стенок – 100% женщин (n=128);
- зоны повышенной эхогенности круглой или овальной формы в миометрии, анэхогенные зоны или кистозные полости, содержащие мелкодисперсную взвесь – 84,4% женщин (n=108);
- неравномерность толщины базального слоя эндометрия, его зазубренность – 50,8% (n=65);
- зоны повышенной эхогенности в миометрии, дающие линейные акустические тени – 38,3% (n=49);
- линейные структуры повышенной эхогенности на границе эндометрия и миометрия – 28,9% (n=37).

Всем женщинам на 7-9-й день менструального цикла была произведена гистероскопия. Признаки, характеризующие эндометриоз, были обнаружены у 76,6% пациенток (n =98).

Они были представлены наличием следующих изменений:

- эндометриоидные ходы на фоне бледно-розовой слизистой матки – 40,8% (40);
- расширение и деформация полости матки – 51% (n = 50);
- петлистый скалистый рисунок стенок – 36,7% (n = 36);
- «феномен валикообразования» - 13,3% (n = 13);
- симптом «пчелиных сот» - 23,5% (n = 23).

Сочетание 2-х и 3-х признаков было выявлено у 60,2% (n = 59).

Задачей диагностики аденомиоза по сей день является определение достоверного, неинвазивного и доступного для клинической практики метода диагностики заболевания. С целью объективизации полученных данных для дефиниции диагноза «аденомиоз» был проведен корреляционный анализ результатов клинического и инструментальных методов обследования, который представлен в таблице № 3.

Таблица 3. **Верификация диагноза аденомиоз**

Признак	Аденомиоз	
	присутствует	отсутствует
Болезненные менструации	60,9%	39,1%
Обильные менструации	67,9%	32,1
АМК до и после менструации	38,3%	61,7%
Боли в период овуляции	18%	82%
Кровянистые выделения в период овуляции	5,5%	94,5 %
Диспареуния	16,4%	83,6%
Вздутие живота перед менструацией	32,8%	67,2%
Полость матки неправильной треугольной формы с уменьшенным продольным размером, расширением истмического отдела и канала шейки матки (гистеросальпингография)	17,3%	82,7%
Полость матки неправильной треугольной формы с неровными контурами (гистеросальпингография)	15,4%	84,6%
Увеличение матки в основном, за счет переднезаднего размера и ассиметричное утолщение одной из стенок (УЗИ)	100%	0%
Зоны повышенной эхогенности круглой или овальной формы в миометрии, анэхогенные участки или кистозные полости, содержащие мелкодисперсную взвесь (УЗИ)	84,4%	15,6%
Нечеткий контур полости матки (неравномерность толщины базального слоя эндометрия, его зазубренность, УЗИ)	50,8%	49,2%

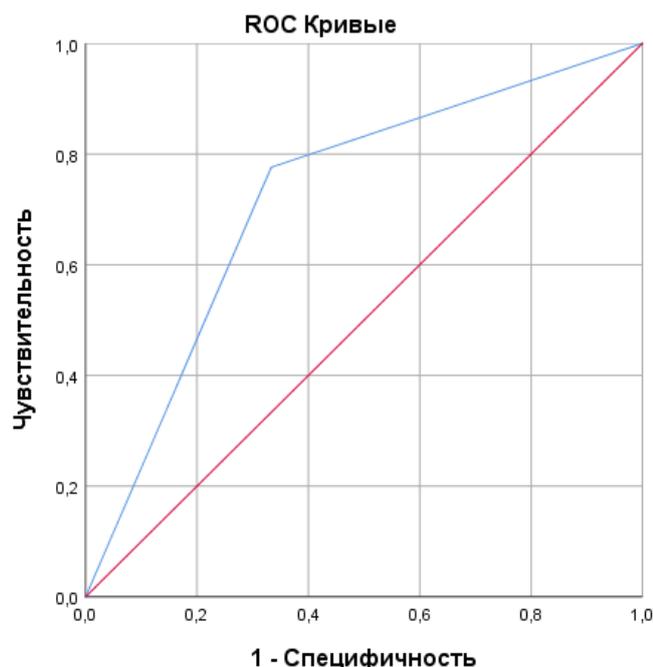
Зона повышенной эхогенности в миометрии, дающие линейные акустические тени (УЗИ)	38,3%	61,7%
Гиперэхогенные линейные структуры на границе эндометрия и миометрия (УЗИ)	28,9%	71,1%
Эндометриоидные ходы на фоне бледно-розовой слизистой матки (гистероскопия)	40,8%	59,2%
Расширение и деформация полости матки (гистероскопия)	51%	49%
Петлистый скалистый рисунок стенок (гистероскопия)	36,7%	63,3%
Сочетание 2-х и 3-х признаков (гистероскопия)	60,2%	39,8%

Представленные данные отражают достоверность постановки диагноза «аденомиоз» в основной группе пациенток.

При сравнении диагностической ценности гистероскопии относительно трансвагинальной эхографии при помощи ROC-анализа показатель площади под кривой AUC, равный 0,72 (чувствительность 77,6%, специфичность 66,7%), свидетельствует о меньшей прогностической ценности данного метода. К преимуществам эхографии следует отнести и возможность определения стадии выраженности аденомиоза. Тем не менее гистероскопия – как необходимый этап обследования пациенток с бесплодием – позволяет не только оценить состояние полости матки, но и произвести биопсию эндометрия с последующей морфологической и иммуногистохимической оценкой биоптатов.

Для верификации диагноза и классификации выраженности аденомиоза в качестве скринингового метода нами выбрана эхография.

На рис. № 3 представлена ROC-кривая, отражающая диагностическую ценность гистероскопии относительно ультразвукового исследования. В таблице №4 показана площадь под ROC-кривой.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

**Рис. 3.** ROC-кривая взаимосвязи гистероскопии относительно трансвагинальной эхографии.

**Таблица 4. Площадь под ROC-кривой**

Переменные результата проверки: ГС		
Область AUC	Асимптотический 95% доверительный интервал	
	Нижняя граница	Верхняя граница
0,721	0,407	1,000

Проведенный анализ показал преимущество УЗИ по сравнению с ГС (чувствительность 77,6%, специфичность 66,7%).

Используя классификацию В.Н. Демидова, А.К. Хачатрян, А.И. Гуса, (1997г.), с учетом эхографической симптоматики аденомиоза было установлено:

I стадия распространения определена в 39,1% (50) случаев и характеризовалась:

- толщиной матки –  $4,7 \pm 0,3$  см;
- различием толщины стенок матки –  $0,3 \pm 0,3$  см;
- гипоэхогенной зоной вокруг эндометрия;

- наличием 1-2 гипо- и анэхогенных структур в миометрии;

II стадия распространения – в 40,6% (52) со следующими эхографическими характеристиками:

- толщиной матки  $5,1 \pm 0,7$  см;
- различием толщины стенок  $0,8 \pm 0,3$  см;
- зоной повышенной эхогенности различной толщины прилегающего к миометрию базального слоя;
- наличием в зоне повышенной эхогенности анэхогенных включений  $0,2-0,5$  см, редко содержащих взвесь;

III стадия распространения в 20,3% (26) случаев характеризовалась:

- толщиной матки  $6,0 \pm 1,2$  см;
- различием толщины стенок  $2,0 \pm 0,3$  см;
- наличием в миометрии гиперэхогенной зоны, занимающей более половины толщины стенки матки;
- наличием в гиперэхогенной зоне анэхогенных включений  $0,2-0,6$  см, редко содержащих взвесь;
- признаком вертикальных полос;
- снижением звукопроводимости.

### **3.1.3. Результаты гормонального обследования пациенток основной группы.**

Гормональное обследование проведено согласно протоколу обследования пациенток с бесплодием. В таблице № 5 представлены средние значения гормонов, исследованных на 2-5-й день менструального цикла.

Таблица 5. Концентрации гормонов в плазме крови (n=128)

Гормоны (2-5д.м.ц.)	Значения	Норма
ФСГ МЕ/л	6,7±1,8	2,5-9,47
ЛГ МЕ/л	5,15±2,2	1,84-26,97
Е2 пмоль/л	185±31	68-1269
АМГ нг/мл	1,9±1,1	1,0-2,5
П нмоль/л на 21 день м.ц.	40,1±16	16-95
Пролактин мМЕ/л	156±41	74-472
Тестостерон нмоль/л	1,1±0,7	0,5-4,06
ТТГ мМЕ/л	1,9±0,7	1,0-3,8
Т4св. пмоль/л	17,3±2,2	9,0-20

У пациенток основной группы с аденомиозом полученные результаты гормонального обследования не отличаются от показателей, характерных для женщин репродуктивного возраста.

Нами также проанализирован овариальный резерв при аденомиозе (по общепринятым критериям – уровни ФСГ, АМГ и число антральных фолликулов на 2-3-й дни менструального цикла).

При уровне ФСГ, не превышающем 10 МЕ/л, АМГ – не менее 1,0 нг/мл – и числе антральных фолликулов на каждый яичник не менее 5, овариальный резерв считался нормальным.

Анализ состояния овариального резерва у выделенных групп больных представлен в таблице № 6

**Таблица 6. Состояние овариального резерва пациенток (n=128)**

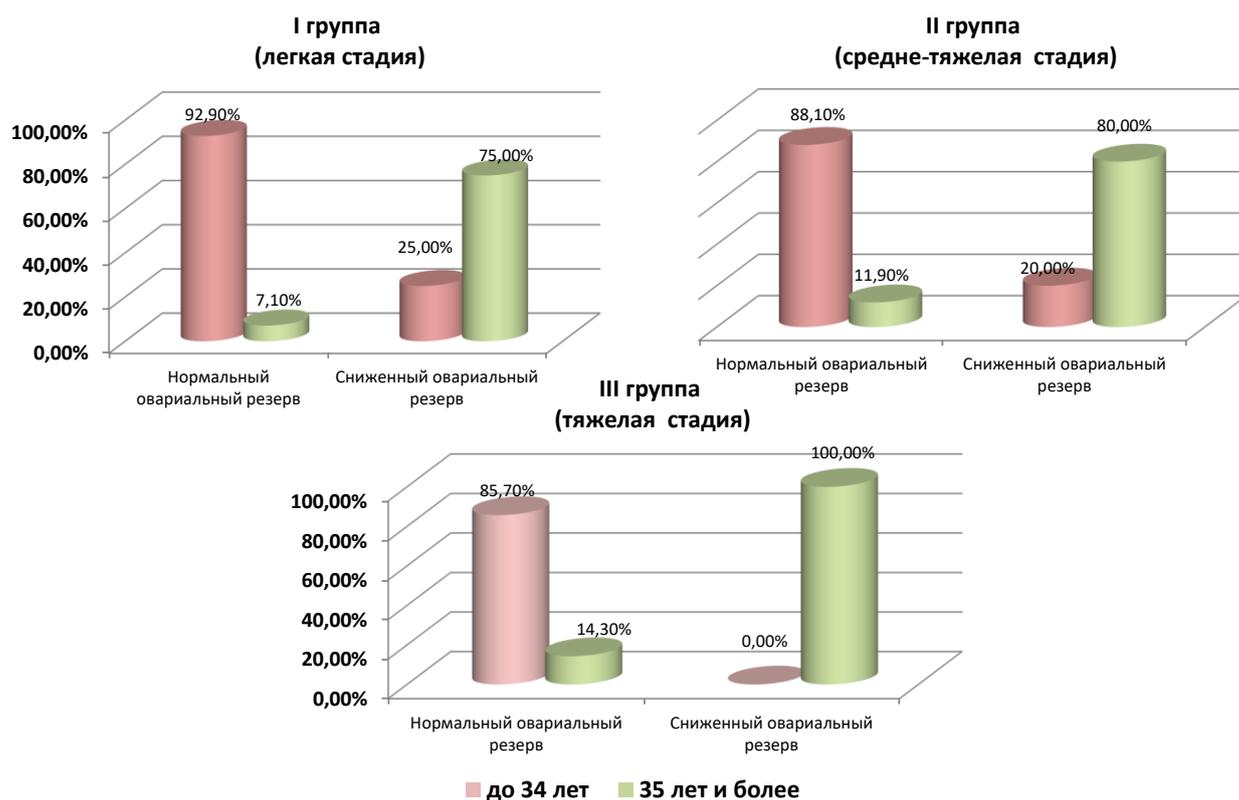
Группы больных	Овариальный резерв	
	нормальный	сниженный
I группа легкая стадия (n=50)	84%	16%
II группа средне-тяжелая стадия (n=52)	80,7%	19,3%
III группа тяжелая стадия (n=26)	80,8%	19,2%
P	0,9	

Полученные данные не зарегистрировали достоверных различий состояния овариального резерва при различных стадиях тяжести аденомиоза. Учитывая то, что пациентки, имеющие факторы, негативно влияющие на состояние овариального резерва (операции на яичниках, аутоиммунные, эндокринные и другие заболевания), были исключены из исследования. Единственной доказательной характеристикой явился возраст пациенток. В связи с этим произведена оценка состояния овариального резерва в зависимости от возраста пациенток, полученные данные представлены в таблице № 7 и рис. № 3

**Таблица 7. Возрастные характеристики женщин, имеющих сниженные и нормальные показатели овариального резерва**

Группы больных	Возраст	Овариальный резерв		P
		нормальный	сниженный	
I группа легкая стадия (n=50)	до 34 лет	92,9% (n39)	25% (n2)	<0,001
	35 лет и более	7,1% (n3)	75% (n6)	
II группа средне-тяжелая стадия (n=52)	до 34 лет	88,1% (n37)	20% (n2)	<0,001
	35 лет и более	11,9% (n5)	80% (n8)	
III группа тяжелая стадия (n=26)	до 34 лет	85,7% (n18)	0% (n0)	<0,001
	35 лет и более	14,3% (n3)	100% (n5)	

Во всех группах снижение овариального резерва отмечено у пациенток старше 35 лет. Лишь у 3,1% пациенток исследуемой группы в возрасте до 35 лет он оказался сниженным.



**Рис. 3.** Возрастные характеристики женщин, имеющих сниженные и нормальные показатели овариального резерва

Приведенные данные позволили прийти к заключению о том, что наличие аденомиоза и стадия его выраженности не отражаются на состоянии овариального резерва, уровень которого определяется общепринятыми факторами, прежде всего возрастом женщины.

## **3.2 Результаты динамического УЗ мониторинга эндометрия, морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия.**

### **3.2.1 Мониторинг эндометрия в течение менструального цикла**

Все пациентки имели уровни гормонов, соответствующие таковым у женщин репродуктивного возраста, при этом значения прогестерона на 21-й день менструального цикла подтвердили наличие овуляции и достаточности лютеиновой фазы. Кроме этого, параметры фолликуло- и стероидогенеза были оценены у пациенток при динамической эхографии и гормональном мониторинге менструального цикла. При этом у всех женщин на 12-14-й день цикла определено наличие преовуляторного фолликула диаметром 18-22 мм с соответствующим уровнем  $E_2$  –  $1341 \pm 128$  пмоль/л, на 14-16-й день визуализированы эхографические признаки произошедшей овуляции. Вместе с тем динамика роста эндометрия в течение менструального цикла отличалась от таковой в норме у 77,3% пациенток, что выражалось в следующих эхографических признаках:

- расширение полости матки на 5-й день м.ц. – в 22,2% случаев;
- толщина эндометрия более 4мм на 3-5-й день м.ц. – в 25,3% случаев;
- преовуляторный эндометрий менее 7мм – в 37,4% случаев;
- отсутствие трехслойности эндометрия в преовуляторный период – в 47,5% случаев;
- «тонкий» эндометрий (менее 7мм) на 21-й день м.ц. – в 37,4% случаев;
- «гиперплазированный» эндометрий на 21-й день м.ц. – в 17,2% случаев;
- сочетание 3-х из 6-ти перечисленных признаков – в 41,4% случаев.

Таким образом, результаты УЗ исследования выявили выраженные отличия динамического состояния эндометрия между группами. Эти данные представлены в таблице № 8.

Таблица 8. Динамика состояния эндометрия в течение менструального цикла

		I группа (n=128)	II группа (n=30)	P	
Фолликулярная фаза	Толщина эндометрия	6,8± 1,2	7,7± 1,1	0,08	
	Трехслойность эндометрия	52,3% (n=67)	93,3% (n=28)	<0,001	
	Неравномерность эндометрия	36,7% (n=47)	3,3% (n=1)	<0,001	
Лютеиновая фаза	Толщина эндометрия	8,1±2,1	10,5± 2,8	0,04	
	Структура эндометрия	Гипоэхогенный	37,5% (n=48)	3,3% (n=1)	<0,001
		Гиперэхогенный	17,2% (n=22)	6,6% (n=2)	0,01
		Неравномерный	35,2% (n=45)	3,3% (n=1)	<0,001

Представленные данные свидетельствуют о наличии у пациенток основной группы исследования достоверных отличий в толщине и структуре эндометрия в течение менструального цикла. Последнее, при сохранности его толщины, выражалось в отсутствии трехслойности в фолликулярной фазе менструального цикла. В лютеиновую фазу обнаружены достоверные различия в толщине и структуре эндометрия между исследуемыми группами.

Следовательно, эхографическая характеристика эндометрия в течение менструального цикла указывает на возможное нарушение его рецептивности.

### 3.2.2 Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия.

#### Морфологическая оценка эндометрия

Всего было исследовано 316 биоптатов эндометрия; из них 256 у пациенток основной группы исследования и 60 у группы контроля, в которую вошли 30 здоровых женщин в возрасте от 24 до 32 (28±3,8) лет, фертильных, обратившихся для подбора метода контрацепции. Образцы у женщин группы

контроля забирали методом пайпель – биопсии после получения у них добровольного информированного согласия.

В таблице № 9 представлены результаты морфологического исследования эндометрия в фолликулярную и лютеиновую фазы цикла у женщин групп исследования и контроля.

**Таблица 9. Сравнительная характеристика морфологического состояния эндометрия**

Состояние эндометрия	Гр. исслед. (n = 256)		Гр. контр. (n = 60)		p
	Фол. фаза (n = 128) 7-9 д.м.ц.	Лютеин. фаза (n = 128) 21-23 д.м.ц.	Фол. фаза (n=30) 7-9 д.м.ц.	Лютеин. фаза (n = 30) 21-23 д.м.ц.	
Фаза средней стадии пролиферации	100% (n128)		100% (n30)		1
Фаза ранней стадии секреции		18,8% (n24)		16,7% (n5)	1
Фаза средней стадии секреции		81,2% (n104)		86,7% (n26)	0,66
E <sub>2</sub> (пмоль/л)	346±18	308±27	374 ±32	343 ±2	P <sub>ф</sub> =0,32 P <sub>л</sub> =0,83
P (нмоль/л)	1,3 ± 0,08	38,2±12,4	1,2 ±0,5	37,5± 48	P <sub>ф</sub> =0,44 P <sub>л</sub> =0,71

Достоверных различий между уровнями гормонов в периферической крови у пациенток групп исследования и контроля, а также функционального состояния эндометрия у исследуемых групп обнаружено не было.

Морфологическое исследование эндометрия, произведенное дважды на 7-9-й и 21-23-й дни менструального цикла, не выявило достоверных различий и в морфологической структуре эндометрия у обеих обследованных групп.

Таким образом, морфологическое исследование оказалось неинформативным в определении состояния рецептивности эндометрия у женщин, имеющих аденомиоз, что явилось поводом для изучения более точных маркеров его рецептивности.

## Иммуногистохимическое исследование рецептивности эндометрия

Иммуногистохимическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия было проведено в лютеиновую фазу менструального цикла, на +7-й день, что соответствовало 20-23-му дню менструального цикла. Было изучено 128 биоптатов у пациенток основной группы исследования и 30 образцов эндометрия, полученных у женщин группы контроля.

Как было сказано в главе «Материал и методы исследования», определяли CD56, CD138, ER, PgR, LIF 2/200, а также количество пиноподий в эндометрии.

Результаты исследования оценивали в баллах, количество пиноподий – в процентах (таблица №10).

**Таблица 10. Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия у пациенток**

Показатель	Группы		P
	Исследования (n=128)	Контроль (n=30)	
CD56 (баллы) Норма (не менее 8 баллов)	5,3±1,2	8,1±1,4	0,02
CD138 (баллы) Норма (0 баллов)	2,1±1,6	0	<0,001
ER(баллы) Норма (не более 6 баллов)	8,2±1,0	4,9±1,9	0,02
PgR (баллы) Норма (не менее 8 баллов)	5,7±2,1	8,6±0,5	0,04
PgR/ER Норма (2-4)	1,1±0,7	2,5±1,3	0,03
LIF2/200(баллы) Норма (не менее 8 баллов)	4,9±2,3	7,4±1,9	0,03
% Пиноподий Норма (не менее 60%)	25±12	81±12	0,01

Полученные данные убедительно свидетельствуют о нарушении рецептивности эндометрия у пациентов с аденомиозом (по сравнению с

группой контроля). Прежде всего отличались показатели, характеризующие отношение рецепторов эстрогенов к прогестерону в пользу эстрогенов, концентрации LIF и количества пиноподий.

Следующей задачей явился анализ показателей рецептивности эндометрия в зависимости от стадии выраженности аденомиоза. Данные представлены в таблице № 11.

**Таблица 11. 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 <sub>1</sub> =0,4 p <sub>2</sub> =0,03 p <sub>3</sub> =0,04
CD138 (баллы) Норма (0 баллов)	0	1,3±0,7	1,8±1,5	0	p <sub>1</sub> =0,9 p <sub>2</sub> =0,01 p <sub>3</sub> =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 <sub>1</sub> =0,5 p <sub>2</sub> =0,03 p <sub>3</sub> =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 <sub>1</sub> =0,9 p <sub>2</sub> =0,02 p <sub>3</sub> =0,02
PgR/ER Норма (2-4)	2,6±0,9	1,3±0,9	0,6±0,2	2,5±1,3	p <sub>1</sub> =0,6 p <sub>2</sub> =0,04 p <sub>3</sub> =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 <sub>1</sub> =0,3 p <sub>2</sub> =0,02 p <sub>3</sub> =0,02
% Пиноподий Норма (не менее 60%)	85±21	56±11	36±11	81±12	p <sub>1</sub> =0,2 p <sub>2</sub> =0,03 p <sub>3</sub> =0,03

Представленные данные показывают нарушения рецептивности эндометрия у пациенток, имеющих II и III стадию аденомиоза. Степень выраженности прямо пропорциональна стадии патологического процесса в миометрии. Вместе с тем при I (легкой) стадии аденомиоза показатели рецептивности не отличались от контрольной группы. Выявленный факт заставил более подробно провести анализ причин бесплодия у исследуемых групп пациенток и определить значение аденомиоза в формировании бесплодия.

При анализе причин бесплодия была показана значительно большая частота таких форм бесплодия, как ассоциированное с эндометриозом и неясного генеза у женщин с аденомиозом по сравнению с общей группой исследования – эндометриоз-ассоциированное 18 и 28,1%, неясного генеза – 8,1 и 16,4%.

При анализе причин бесплодия в зависимости от стадии аденомиоза было установлено, что при I (легкой) стадии аденомиоза у всех 50 женщин были выявлены достоверные причины бесплодия: ТПФ – 40%, мужской фактор – 34%, сочетание факторов – 26%. Из 52 пациенток со II стадией аденомиоза достоверные причины бесплодия были обнаружены у 17 пациенток (32,7%), у остальных 22 женщин был установлен диагноз «эндометриоз-ассоциированное бесплодие» – 42,3%, а у 13 женщин (25%) – «бесплодие неясного генеза». При III стадии аденомиоза из 26 женщин достоверные причины бесплодия выявлены у 4 пациенток (15,4%), у 14 пациенток (53,8%) эндометриоз – ассоциированное бесплодие, у 8 женщин (30,8%) – бесплодие неясного генеза.

Сопоставляя полученные сведения с результатами исследования рецептивности эндометрия, мы пришли к заключению, что I (легкая) стадия аденомиоза, определяемая согласно эхографическим критериям, не является причиной бесплодия и снижения результативности программ ЭКО. Вместе с тем II и III стадию аденомиоза следует рассматривать как сочетание факторов бесплодия – выявленный и маточный факторы бесплодия. При отсутствии

других факторов бесплодие у женщин со II и III стадиями аденомиоза следует расценивать как обусловленное маточным фактором, что требует лечения перед проведением программы ЭКО.

### **3.3 Лечение больных с аденомиозом и оценка его эффективности**

#### **3.3.1 Сравнительная характеристика пациенток, получающих различные варианты лечения, принципы назначения медикаментозной терапии, оценка переносимости лечения**

Исследуемая группа пациенток состояла из 128 женщин, которые были произвольно разделены на 3 подгруппы:

В подгруппу А вошли 38 пациенток, получивших депо – формы аГнРГ (Трипторелин 3,75 мг N3);

Подгруппу В – 45 женщин, применявших КОК (Этинилэстрадиол 30 мкг и Диеногест 2мг) в непрерывном режиме в течение 3-х месяцев;

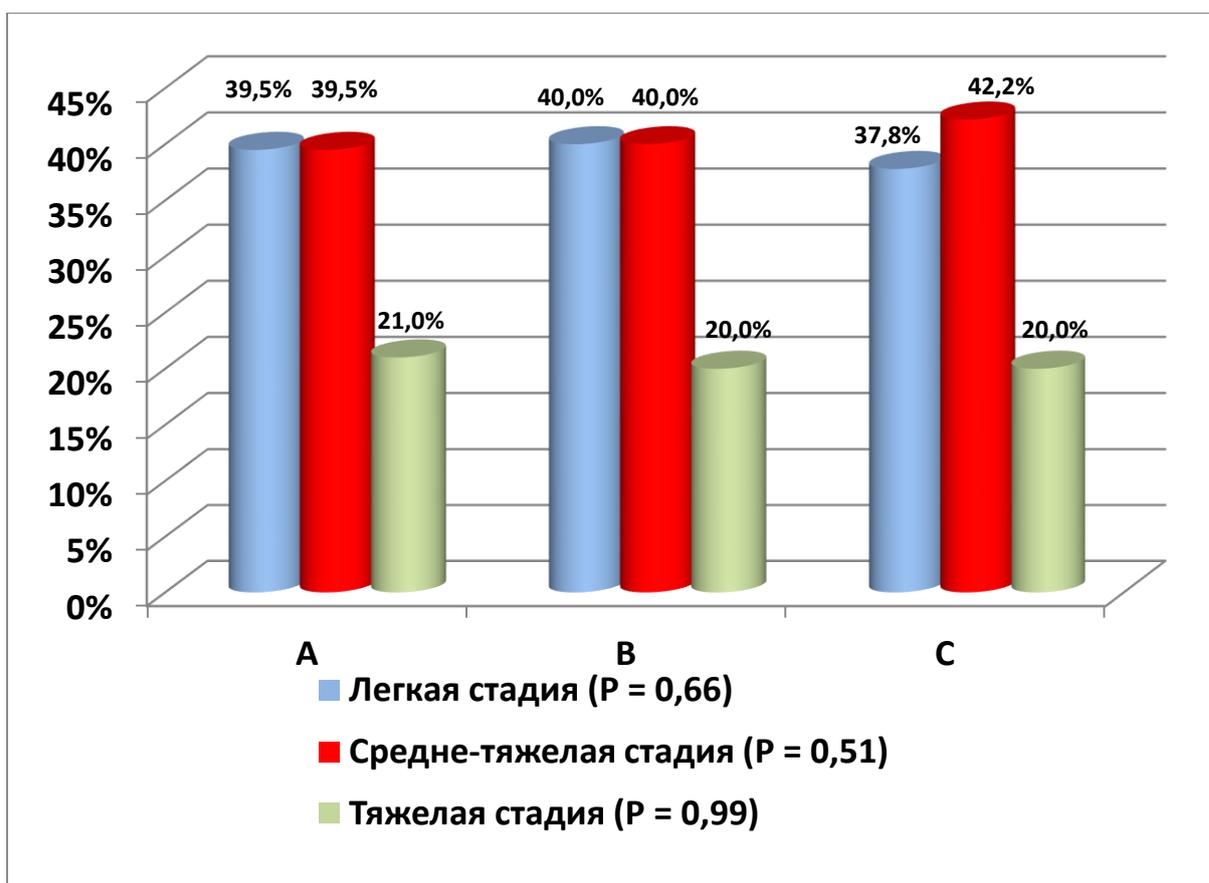
Подгруппу С – 45 женщин, использовавших Диеногест по 2мг в сутки в непрерывном режиме в течение 3-х месяцев.

Сравнительная клиническая характеристика пациенток 3-х групп представлена в таблице № 12. Лечение было назначено без учета стадии тяжести аденомиоза.

Полученные данные подтвердили идентичность групп исследования по клиническим характеристикам, а также наличие у пациенток клинических признаков аденомиоза. Для идентификации стадии распространения эндометриоидного процесса были использованы данные динамического эхографического исследования и результаты, полученные при гистероскопии. Распределение больных исследуемых подгрупп по стадиям аденомиозного процесса представлено на рис. № 4.

Таблица 12. Сравнительная характеристика трех обследованных подгрупп пациенток

Параметры	Подгруппы			
	A (n = 38)	B (n = 45)	C (n = 45)	p
Возраст (лет)	33,9 ± 2,8	33,7 ± 3,1	33,5 ± 3,0	0,6
Длительность бесплодия (лет)	5,8 ± 1,3	6,1 ± 2,0	6,3 ± 2,8	0,7
Характер менструального цикла:				
✓ регулярный цикл	81,6% (n = 31)	86,7% (n = 39)	82,2% (n = 37)	0,7
✓ АМК до и после менструального цикла	36,8% (n = 14)	38% (n = 17)	40% (n = 18)	0,9
✓ АМК в середине цикла	5,3% (n = 2)	6,7% (n = 3)	4,4% (n = 2)	0,9
✓ укороченный цикл (25 дней)	13,2% (n = 5)	11,1% (n = 5)	13,3% (n = 6)	0,9
✓ болезненные менструации	57,9% (n = 22)	57,8% (n = 26)	66,7% (n = 30)	0,68
✓ обильные менструации	63,2% (n = 24)	68,9% (n = 31)	71,1% (n = 32)	0,96
Внутриматочные вмешательства:				
✓ аборты	28,9% (n = 11)	28,9% (n = 13)	26,7% (n = 12)	0,9
✓ диагностические выскабливания	47,3% (n = 18)	48,9% (n = 22)	51,1% (n = 23)	0,96
ГС, диагностическое выскабливание	100% (n = 38)	100% (n = 45)	100% (n = 45)	1
Состояние овариального резерва:				
✓ N параметры	81,6% (n = 31)	80% (n = 36)	84,4% (n = 38)	0,58
✓ Сниженные параметры	18,4% (n = 7)	20% (n = 9)	15,6% (n = 7)	0,83
Число попыток ЭКО	2,8 ± 1,8	3,0 ± 1,2	3,4 ± 1,4	0,36



**Рис. 4.** Распределение больных исследуемых подгрупп по стадиям аденомиозного процесса

Представленные данные свидетельствуют о том, что распределение больных по стадиям патологического процесса достоверно не различалось между группами, при этом доля женщин, имеющих I и II стадии выраженности аденомиоза, превалировала во всех группах исследования и составила 79% в подгруппе А, 80% – в подгруппе В и 80% – в подгруппе С.

Лечение начинали со 2-3-го дня менструального цикла, таблетки принимали по одной в день ежедневно без перерыва в течение 3-х месяцев. Первую инъекцию аГнРГ делали на 2-3-й день менструального цикла, две следующие через 28-30 дней после предыдущей.

Переносимость медикаментозной терапии анализировали с учетом параметров, включающих появление АМК, характера ответных менструально-подобных реакций, переносимости лечения, наличия нейро-вегетативных расстройств. Эти данные представлены в таблице № 13.

Таблица 13. **Переносимость медикаментозного лечения пациентками исследуемых подгрупп.**

Параметры	Подгруппы			p
	A (n = 38)	B (n = 45)	C (n = 45)	
АМК до 1 мес	Нет	26,7% (n=12)	33,3% (n =15)	$P_{ab} = <0,001$ $P_{ac} = <0,001$ $P_{bc} = 0,65$
АМК до 2 мес		13,3% (n=6)	8,9% (n=4)	$P_{ab} = 0,06$ $P_{ac} = 0,17$ $P_{bc} = 0,73$
АМК до 3 мес		2,2% (n=1)	2,2% (n = 1)	$P_{ab} = 0,93$ $P_{ac} = 0,93$ $P_{bc} = 1$
Менструации Одна	Нет	6,7% (n=3)	11,1% (n=5)	$P_{ab} = 0,3$ $P_{ac} = 0,1$ $P_{bc} = 0,71$
Больше одной менструации		2,2% (n=1)	4,4% (n = 2)	$P_{ab} = 0,93$ $P_{ac} = 0,55$ $P_{bc} = 1$
Тошнота	Нет	15,6% (n=7)	2,2 % (n=1)	$P_{ab} = 0,03$ $P_{ac} = 0,93$ $P_{bc} = 0,07$
Диспептические расстройства	Нет	8,9% (n=4)	2,2 % (n=1)	$P_{ab} = 0,17$ $P_{ac} = 0,93$ $P_{bc} = 0,36$
Повышение АД	21,1% (n=8)	Нет	Нет	$P_{ab} = 0,005$ $P_{ac} = 0,005$
«Приливы»	57,9% (n=22)	Нет	Нет	$P_{ab} < 0,001$ $P_{ac} < 0,001$
Боли в костях	15,8% (n=6)	Нет	Нет	$P_{ab} = 0,02$ $P_{ac} = 0,02$
Головная боль	42,1% (n=16)	4,4% (n=2)	Нет	$P_{ab} = <0,001$ $P_{ac} = <0,001$ $P_{bc} = 0,55$
Депрессия	39,5% (n=15)	2,2% (n=1)	Нет	$P_{ab} = <0,001$ $P_{ac} = <0,001$ $P_{bc} = 0,93$

Как видно из представленных данных, характер побочных реакций различался у женщин исследуемых подгрупп. Если у пациенток подгруппы А на первый план выступали вегетативные нарушения: «приливы» жара,

повышение артериального давления (АД), боли в костях, головные боли, депрессия, то в случаях терапии КОК и Диеногестом преобладали АМК. При этом у пациенток подгруппы А вегетативные и метаболические расстройства нарастали с длительностью лечения, что требовало назначения «add-back» терапии. Напротив, побочные явления, наблюдаемые при применении КОК и Диеногеста, исчезали уже к концу третьего месяца лечения, что давало возможность пролонгации их применения.

Ежемесячно проводимые ультразвуковые мониторинги позволяли оценить эффективность проводимого лечения. В серии таблиц (№ 14, 15, 16) приведена информация, отражающая оценку проводимого лечения в зависимости от стадии процесса и вида терапии.

Таблица 14. Эффективность использования аГнРГ (n = 38)

Длительность применения		исходно	I мес.	II мес.	III мес.	p (Т-критерий Вилкоксона)
Стадия I (n = 15)	Передне-задний размер матки (см)	4,8 (4,4; 5,2)	3,3 (3,1; 3,4)	3,3 (3,1; 3,4)	3,3 (3,1; 3,4)	$P_{исх-1}=0,01$ $r_{I-II}=1$ $r_{II-III}=1$
	Изменение толщины передней и задней стенок матки (см)	0,6 (0,5; 0,6)	0,1 (0,1; 0,1)	0,1 (0,1; 0,1)	0,1 (0,1; 0,1)	$r_{исх-1}<0,001$ $r_{I-II}=1$ $r_{II-III}=1$
Стадия II (n = 15)	Передне-задний размер матки (см)	5,7 (5,3; 6,0)	4,7 (4,5; 4,9)	4,3 (4,0; 4,7)	4,3 (4,0; 4,7)	$P_{исх-1}=0,03$ $r_{I-II}=0,93$ $r_{II-III}=1$
	Изменение толщины передней и задней стенок матки (см)	0,7 (0,5; 0,9)	0,4 (0,2; 0,6)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,5)	$r_{исх-1}=0,01$ $r_{I-II}=0,81$ $r_{II-III}=1$
Стадия III (n = 8)	Передне-задний размер матки (см)	6,9 (6,5; 7,3)	6,3 (6,0; 6,5)	4,9 (4,8; 5,2)	4,3 (4,2; 4,7)	$P_{исх-1}=0,12$ $r_{I-II}<0,001$ $r_{II-III}=0,05$
	Изменение толщины передней и задней стенок матки (см)	1,9 (1,7; 2,1)	1,7 (1,5; 2,0)	1,3 (1,2; 1,4)	0,9 (0,8; 0,9)	$r_{исх-1}=0,17$ $r_{I-II}=0,02$ $r_{II-III}<0,001$

Полученные данные показывают, что терапевтический эффект при назначении аГнРГ у больных с аденомиозом I – II стадии распространения был достигнут к концу первого месяца лечения. Так, при I стадии распространения аденомиоза передний и задний размеры стенок матки уменьшились с 4,8 (4,4; 5,2) см до 3,3 (3,1; 3,4) см ( $p=0,01$ ) и матка достигла нормальных размеров, при этом зарегистрировано уменьшение зоны гипэхогенности по периферии от границы эндометрия, однако гипо- и анэхогенные структуры в миометрии продолжали визуализироваться. В последующие 2 месяца, несмотря на продолжающееся лечение, эхографическая картина практически не менялась.

При аденомиозе II стадии к концу 2-го месяца лечения размеры тела матки достигли практически нормальных величин: передне-задний размер уменьшился с 5,7 (5,3; 6,0) см до 4,3 (4,0; 4,7) см ( $p=0,03$ ), уменьшилась зона повышенной эхогенности базального слоя, при этом гиперэхогенные и анэхогенные включения в миометрии сохранились. Последующее лечение не привело к выраженному терапевтическому эффекту: эхографическая картина тела матки осталась прежней.

Следовательно, терапевтический эффект аГнРГ при аденомиозе I – II стадии проявился в 1-й и 2-й месяцы лечения, последующий прием препарата не привел к существенным изменениям эхографической картины. Вместе с тем усугублялись эндокринные и метаболические нарушения. У женщин, имеющих III стадию распространения аденомиоза, терапевтический эффект был достигнут лишь к концу 3-его месяца лечения аГнРГ, когда размеры тела матки приблизились к нормальным, толщина гиперэхогенной зоны в миометрии сократилась в 2 раза (с 3 см до 1,4 см), однако гиперэхогенные и анэхогенные включения в миометрии остались.

Таблица 15. Эффективность использования КОК/Диеногест (n = 45; 45)

Длительность применения		исходно	I мес	II мес	III мес	p (Т-критерий Вилкоксона)
Стадия I						
Передне-задний размер матки (см)	КОК (n = 18)	4,7 (4,6; 4,9)	4,7 (4,6; 4,9)	3,8 (3,6; 4,0)	3,5 (3,3; 3,8)	p <sub>исх-1</sub> =0,94 p <sub>I-II</sub> =0,02 p <sub>II-III</sub> =0,32
	Диеногест (n = 18)	4,8 (4,5; 5,1)	3,7 (3,4; 4,0)	3,5 (3,3; 3,7)	3,4 (3,3; 3,6)	p <sub>исх-1</sub> =0,16 p <sub>I-II</sub> =0,8 p <sub>II-III</sub> =0,23
Различия толщины передней и задней стенок матки (см)	КОК (n = 18)	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,6)	0,4 (0,3; 0,4)	0,3 (0,3; 0,4)	p <sub>исх-1</sub> =0,95 p <sub>I-II</sub> =0,02 p <sub>II-III</sub> =0,13
	Диеногест (n = 18)	0,6 (0,4; 0,6)	0,2 (0,1; 0,2)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	p <sub>исх-1</sub> =0,03 p <sub>I-II</sub> =0,16 p <sub>II-III</sub> =1
Стадия II						
Передне-задний размер матки (см)	КОК (n = 18)	5,6 (5,3; 6,0)	5,6 (5,3; 6,0)	4,7 (4,5; 5,3)	4,1 (3,7; 4,5)	p <sub>исх-1</sub> =0,78 p <sub>I-II</sub> =0,04 p <sub>II-III</sub> =0,05
	Диеногест (n = 19)	5,7 (5,4; 6,2)	5,7 (5,4; 6,2)	4,6 (3,9; 5,3)	3,6 (3,4; 3,9)	p <sub>исх-1</sub> =0,82 p <sub>I-II</sub> =0,06 p <sub>II-III</sub> =0,04
Различия толщины передней и задней стенок матки (см)	КОК (n = 18)	0,7 (0,5; 0,9)	0,7 (0,5; 0,9)	0,5 (0,3; 0,7)	0,4 (0,3; 0,5)	p <sub>исх-1</sub> =0,87 p <sub>I-II</sub> =0,07 p <sub>II-III</sub> =0,14
	Диеногест (n = 19)	0,6 (0,5; 0,8)	0,6 (0,5; 0,8)	0,3 (0,3; 0,5)	0 (0; 0)	p <sub>исх-1</sub> =0,91 p <sub>I-II</sub> = 0,02 p <sub>II-III</sub> =0,63
Стадия III						
Передне-задний размер матки (см)	КОК (n = 9)	6,9 (6,4; 7,2)	6,9 (6,4; 7,2)	6,9 (6,4; 7,2)	5,5 (5,0; 6,2)	p <sub>исх-1</sub> =0,80 p <sub>I-II</sub> =0,74 p <sub>II-III</sub> =0,01
	Диеногест (n = 9)	6,8 (6,3; 7,1)	6,8 (6,3; 7,1)	6,8 (6,3; 7,1)	6,8 (6,3; 7,1)	p <sub>исх-1</sub> =0,89 p <sub>I-II</sub> =0,92 p <sub>II-III</sub> =0,89
Различия толщины передней и задней стенок матки (см)	КОК (n = 9)	1,8 (1,5; 2,0)	1,8 (1,5; 2,0)	1,8 (1,5; 2,0)	1,4 (1,3; 1,7)	p <sub>исх-1</sub> =0,89 p <sub>I-II</sub> =1 p <sub>II-III</sub> =0,02
	Диеногест (n = 9)	1,7 (1,6; 2,0)	1,7 (1,6; 2,0)	1,7 (1,6; 2,0)	1,7 (1,6; 2,0)	p <sub>исх-1</sub> =0,89 p <sub>I-II</sub> =1 p <sub>II-III</sub> =0,85

Таблица 16. Динамика величины показателей (передне-задний размер матки, различия толщины передней и задней стенок матки) при назначении аГнРГ/КОК/Диеногеста

Показатели	Разность Δ	Р* 1 аГнРГ - КОК 2 аГнРГ - Диеногест 3 КОК - Диеногест	Разность Δ	Р* 1 аГнРГ - КОК 2 аГнРГ - Диеногест 3 КОК - Диеногест	Разность Δ	Р* 1 аГнРГ - КОК 2 аГнРГ - Диеногест 3 КОК - Диеногест
	(I мес. - исходно)		(II мес. - исходно)		(III мес. - исходно)	
I стадия						
Передне-задний размер матки (см)						
аГнРГ	1,5 (1,2; 2,0)	$P_{1-2}<0,01$	1,5 (1,2; 2,0)	$P_{1-2}=0,03$	1,5 (1,2; 2,0)	$P_{1-2}=0,65$
КОК	0 (0; 0)	$P_{1-3}=0,07$	0,8 (0,7; 1,0)	$P_{1-3}=0,75$	1,3 (1,1; 1,4)	$P_{1-3}=0,67$
Диеногест	0,9 (0,8; 1,0)	$P_{2-3}=0,02$	1,2 (1,0; 1,3)	$P_{2-3}=0,08$	1,4 (1,2; 1,6)	$P_{2-3}=0,71$
Различия толщины передней и задней стенок матки (см)						
аГнРГ	0,5 (0,4; 0,6)	$P_{1-2}=0,06$	0,5 (0,4; 0,6)	$P_{1-2}=0,19$	0,5 (0,4; 0,6)	$P_{1-2}=0,04$
КОК	0 (0; 0)	$P_{1-3}=0,37$	0,1 (0,1; 0,2)	$P_{1-3}=0,87$	0,2 (0,1; 0,3)	$P_{1-3}=0,87$
Диеногест	0,3 (0,2; 0,3)	$P_{2-3}=0,11$	0,5 (0,5; 0,6)	$P_{2-3}=0,22$	0,5 (0,5; 0,6)	$P_{2-3}=0,09$
II стадия						
Передне-задний размер матки (см)						
аГнРГ	1,2 (0,9; 1,2)	$P_{1-2}<0,01$	1,5 (1,2; 1,7)	$P_{1-2}=0,02$	1,5 (1,2; 1,7)	$P_{1-2}=0,91$
КОК	0 (0; 0)	$P_{1-3}<0,01$	0,6 (0,6; 0,8)	$P_{1-3}=0,97$	1,6 (1,3; 1,8)	$P_{1-3}=0,08$
Диеногест	0 (0; 0)	$P_{2-3}=1$	1,2 (1,0; 1,2)	$P_{2-3}=0,05$	2,0 (1,9; 2,5)	$P_{2-3}=0,11$
Различия толщины передней и задней стенок матки (см)						
аГнРГ	0,4 (0,3; 0,4)	$P_{1-2}=0,04$	0,6 (0,4; 0,8)	$P_{1-2}=0,08$	0,6 (0,4; 0,8)	$P_{1-2}=0,04$
КОК	0 (0; 0)	$P_{1-3}=0,07$	0,2 (0,2; 0,3)	$P_{1-3}=0,07$	0,5 (0,3; 0,5)	$P_{1-3}=0,05$
Диеногест	0 (0; 0)	$P_{2-3}=1$	0,2 (0,2; 0,3)	$P_{2-3}=1$	0,8 (0,7; 1,0)	$P_{2-3}=0,07$
III стадия						
Передне-задний размер матки (см)						
аГнРГ	0,4 (0,4; 0,5)	$P_{1-2}=0,03$	1,4 (1,3; 1,5)	$P_{1-2}<0,01$	2,1 (1,8; 2,3)	$P_{1-2}=0,02$
КОК	0 (0; 0)	$P_{1-3}=0,04$	0 (0; 0)	$P_{1-3}<0,01$	1,0 (0,8; 1,1)	$P_{1-3}<0,01$
Диеногест	0 (0; 0)	$P_{2-3}=0,92$	0 (0; 0)	$P_{2-3}=1$	0 (0; 0)	$P_{2-3}=0,07$
Различия толщины передней и задней стенок матки (см)						
аГнРГ	0 (0; 0)	$P_{1-2}=1$	0,3 (0,3; 0,5)	$P_{1-2}=0,09$	0,9 (0,8; 1,2)	$P_{1-2}=0,09$
КОК	0 (0; 0)	$P_{1-3}=1$	0 (0; 0)	$P_{1-3}=0,11$	0,4 (0,3; 0,4)	$P_{1-3}=0,04$
Диеногест	0 (0; 0)	$P_{2-3}=1$	0 (0; 0)	$P_{2-3}=1$	0 (0; 0)	$P_{2-3}=0,62$

\*критерий Манна-Уитни, с учетом поправки Бонферрони уровень значимости равен 0,017

Терапевтический эффект КОК у женщин, имеющих аденомиоз I-II стадии распространения, проявился лишь к концу 2-го месяца приема препарата. По завершении 3-его месяца он различался: при I стадии аденомиоза тело матки достигало практически нормальных размеров, в то

время как при II стадии процесса передне-задний размер матки оставался увеличенным.

У пациенток с III-ей стадией аденомиоза терапевтический эффект КОК оказался неудовлетворительным: лишь к концу 3-его месяца лечения толщина передней и задней стенок матки уменьшилась с 6,9 (6,4; 7,2) см до 5,5 (5,0; 6,2) см. Другие такие эхографические признаки аденомиоза, как гиперэхогенная зона в миометрии, гипер- и анэхогенные включения, в нем сохранялись.

Назначение Диеногеста отличалось различной степенью уменьшения размеров матки при I и II стадиях аденомиоза. Так, при I стадии уже после первого месяца приема препарата матка достигала нормальных размеров, при II-ой стадии – после второго месяца лечения наблюдалась выраженная положительная динамика, уменьшение её размеров, лишь после третьего месяца приема препарата матка достигала нормальных размеров. Вместе с тем у женщин, имеющих аденомиоз III стадии, терапевтический эффект не был достигнут и после 3-х месяцев приема препарата.

Представленные данные свидетельствуют о том, что применение КОК и Диеногест в непрерывном режиме терапевтически оправдано у пациенток с I-II стадией аденомиозного процесса, когда к концу 3-го месяца терапии достигаются нормальные размеры тела матки, регрессируют побочные эффекты в виде мажущих кровянистых выделений и обменно-эндокринные расстройства.

Использование данного вида лечения у женщин с III стадией процесса не привело к улучшению ситуации и через 3 месяца лечения, что указывает на необходимость пролонгации терапии до 6 и более месяцев.

При назначении аГнРГ женщинам с I-II стадией аденомиоза уменьшение размеров матки было достигнуто через 1 месяц лечения, дальнейшее назначение препарата приводило лишь к возникновению или усугублению эндокринно-метаболических нарушений без выраженных изменений со стороны матки. При III стадии процесса лишь использование аГнРГ позволило зарегистрировать терапевтический эффект к концу 3-го месяца лечения.

Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости дифференцированного подхода к выбору метода лечения аденомиоза в зависимости от стадии его распространения. При I-II стадии целесообразно использовать КОК или Диеногест в непрерывном режиме в течение 3-х месяцев. Причем назначение Диеногест продемонстрировало более отчетливый терапевтический эффект и меньшее число осложнений. При аденомиозе III стадии указанные виды лечения, скорее всего, следует использовать на более длительный срок, не менее 6 мес. Терапевтический эффект к концу 3-го месяца лечения при этой стадии аденомиозного процесса был получен лишь при назначении аГнРГ.

После 3-х месяцев лечения КОК и Диеногест овуляторный менструальный цикл восстановился в течение одного месяца у 68% пациенток, у 28,9% - в течение 1,5 месяцев, у 3,1% - в течение 2,5 месяцев.

После завершения приема аГнРГ овуляторный менструальный цикл восстановился через 1,5 месяца у 42,2% женщин, через 2,5 месяца – у 36,7% и более чем через 3 месяца – у 21,1%. Указанные факты свидетельствуют о более выраженной супрессии гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при назначении аГнРГ по сравнению с двумя другими видами лечения. С одной стороны, пролонгированная аменорея благоприятно сказывается на течении аденомиозного процесса, с другой же, длительная супрессия яичников может снизить их функциональные возможности при проведении стимуляции в программах ЭКО.

### **3.3.2 Результаты контрольного гистероскопического обследования пациенток выделенных групп.**

Контрольную офисную гистероскопию проводили на фоне аменореи в конце 3-его месяца лечения всем пациенткам ( $n = 128$ ) и в лютеиновую фазу менструального цикла 78 женщинам. При проведении гистероскопии в лютеиновую фазу производили биопсию эндометрия с определением маркеров рецептивности эндометрия. Следует подчеркнуть, что

иммуногистохимическое исследование не проводилось повторно пациенткам с I стадией аденомиоза в связи с отсутствием у них каких-либо изменений.

Остальным 50 женщинам повторная гистероскопия не проведена, так как они вступили в программу ЭКО на фоне аменореи, не дожидаясь восстановления менструального цикла.

В подгруппе А (получавших аГнРГ) 15 пациенток имели I стадию аденомиоза, 15 пациенток – II стадию и 8 пациенток – III стадию распространения аденомиоза.

При исходной гистероскопии у женщин с I стадией аденомиоза изменения были зарегистрированы лишь у 7 из 15 пациенток в виде одного симптома – «эндометриоидных ходов на фоне бледно розовой слизистой тела матки». В то же время при контрольной гистероскопии на фоне закономерной атрофической слизистой тела матки во всех случаях каких-либо признаков аденомиоза обнаружено не было.

При II стадии аденомиоза изначальная гистероскопия показала изменения у 86,7% женщин (n13): в 33,3% (n5) случаев в виде эндометриоидных ходов на фоне бледно-розовой слизистой тела матки, в 26,7% (n4) случаев – расширения и деформации полости матки, в 6,7% (n1) случаев – петлистого скалистого рисунка стенок, в 20% (n3) случаев – сочетания признаков. У 10 женщин (76,9%) произошли изменения гистероскопической картины, что выражалось в отсутствии визуализации признаков аденомиоза.

При III стадии аденомиозного процесса 8 пациенток имели место выраженные изменения матки в виде сочетания признаков аденомиоза: эндометриоидных ходов на фоне бледно-розовой слизистой тела матки, расширения и деформация полости матки, петлистого скалистого рисунка стенок, симптома «пчелиных сот». Положительный терапевтический эффект у 50% больных характеризовался уменьшением размеров матки, при гистероскопии – отсутствием расширения и деформации полости, исчезновением эндометриоидных ходов.

В подгруппе В и С (КОК и Диеногест) терапевтический эффект при I и II стадиях распространения аденомиоза не отличался: при использовании КОК у больных с I стадией аденомиоза в 88,9% случаев, Диеногеста – в 90% в виде улучшения гистероскопической картины – исчезновения эндометриоидных ходов.

При аденомиозе II стадии назначение КОК дало положительный эффект у 70,6% больных, а Диеногеста – у 75%, что выражалось отсутствием эндометриоидных ходов, уменьшением размеров матки и отсутствием расширения и деформации её полости.

Вместе с тем при аденомиозе III стадии некоторое улучшение гистероскопической картины было установлено лишь в 11,1% случаев при использовании КОК, и в 22,2% - Диеногест. Однако степень уменьшения размеров тела матки и выраженность деформации полости матки не приближались к нормативным.

Сравнительные результаты гистероскопической картины представлены в таблице № 17.

**Таблица 17. Сравнительные результаты гистероскопической картины.**

Параметры		Подгр. А n = 38	Подгр. В n =45	Подгр. С n =45	P
Улучшение гистероскопической картины	I ст.	(7) 100%	(8) 88,9%	(9) 90%	$P_{ab}= 0,9$ $P_{ac}=0,85$ $P_{bc}=0,5$
	II ст.	(10) 76,9%	(12) 70,6%	(12) 75%	$P_{ab}= 0,64$ $P_{ac}=0,75$ $P_{bc}=0,92$
	III ст.	(4) 50%	(1) 11,1%	(2) 22,2%	$P_{ab}= 0,22$ $P_{ac}=0,5$ $P_{bc}=1$

Результаты сравнительного анализа продемонстрировали одинаковую эффективность в плане улучшения гистероскопической картины при использовании 3-х вариантов лечения у женщин, имеющих аденомиоз II стадии распространения. Выраженность побочных явлений, финансовая затратность, а также высокая вероятность стойкой десенситизации гипоталамо-гипофизарной системы при необходимости проводить программу ЭКО отдают приоритет КОК и Диеногесту при II стадии аденомиоза. Вместе с тем при выраженном патологическом процессе – аденомиозе III стадии – лечение было более эффективным при приеме аГнРГ: у 50% женщин улучшилась гистероскопическая картина. Использование КОК и Диеногеста в течение 3-х месяцев не сопровождалось аналогичным улучшением структуры матки у 88,9% и 77,8% пациенток соответственно.

### **3.3.3 Результаты иммуногистохимического исследования рецептивности эндометрия.**

После восстановления овуляторного менструального цикла у 78 женщин, имеющих II и III стадии аденомиоза, проведено повторное иммуногистохимическое исследование рецептивности эндометрия. Как отмечено выше, пациентки с легкой степенью аденомиоза (n=50) не подвергались повторному исследованию, так как при предварительном исследовании не было выявлено отклонений от нормальных параметров. Исследование проведено на 7-й день лютеиновой фазы. Результаты представлены в таблицах № 18, 19, 20.

Таблица 18. Иммуногистохимические характеристики рецептивности эндометрия пациенток подгруппы А (n=23, получавших аГнРГ)

Параметры нормы	Стадии аденомиоза		Контроль (n=30)	В динамике Р	Сравнение с контролем Р
	II (n=15)	III (n=8)			
	До лечения	До лечения			
	После лечения	После лечения			
CD56 (баллы) не менее 8 баллов	5,6 (5,0; 6,1)	3,7 (3,0; 4,1)	8,4 (7,8; 9,1)	p <sub>2-ая</sub> =0,04	p <sub>2кд</sub> =0,03 p <sub>3кд</sub> =0,02
	7,3 (6,5; 7,6)	5,2 (4,8; 5,6)		p <sub>3-ая</sub> =0,03	p <sub>2кп</sub> =0,04 p <sub>3кп</sub> =0,01
CD138 (баллы) 0 баллов	1,4 (0,9; 1,6)	1,7 (1,5; 2,2)	0	p <sub>2-ая</sub> =0,01	p <sub>2кд</sub> <0,001 p <sub>3кд</sub> <0,001
	0,6 (0,4; 0,8)	1,0 (0,8; 1,2)		p <sub>3-ая</sub> =0,03	p <sub>2кп</sub> <0,001 p <sub>3кп</sub> <0,001
ER(баллы) не более 6 баллов	6,9 (5,8; 7,5)	8,6 (8,2; 9,3)	4,0 (3,2;4,3)	p <sub>2-ая</sub> =0,02	p <sub>2кд</sub> =0,01 p <sub>3кд</sub> =0,01
	5,0 (4,7; 5,2)	7,2 (5,9; 7,7)		p <sub>3-ая</sub> =0,01	p <sub>2кп</sub> =0,01 p <sub>3кп</sub> =0,02
PgR(баллы) не менее 8 баллов	5,3 (4,0; 6,8)	4,5 (3,2; 5,4)	9,3 (7,1;10,5)	p <sub>2-ая</sub> =0,02	p <sub>2кд</sub> =0,02 p <sub>3кд</sub> =0,03
	7,3 (6,6; 8,2)	5,7 (3,9; 6,9)		p <sub>3-ая</sub> =0,03	p <sub>2кп</sub> =0,01 p <sub>3кп</sub> =0,02
PgR/ER (2-4)	0,8 (0,7; 0,9)	0,5 (0,4; 0,6)	2,3 (2,2; 2,4)	p <sub>2-ая</sub> =0,03	p <sub>2кд</sub> =0,03 p <sub>3кд</sub> =0,3
	1,5 (1,4; 1,6)	0,8 (0,7; 0,9)		p <sub>3-ая</sub> =0,03	p <sub>2кп</sub> =0,02 p <sub>3кп</sub> =0,01
LIF 2/200 не менее 8 баллов	4,8 (3,4; 5,2)	3,6 (2,3; 3,8)	8,6 (7,9; 9,1)	p <sub>2-ая</sub> =0,03	p <sub>2кд</sub> =0,03 p <sub>3кд</sub> =0,04
	6,8 (5,1; 7,4)	5,7 (5,1; 5,9)		p <sub>3-ая</sub> =0,04	p <sub>2кп</sub> =0,04 p <sub>3кп</sub> =0,03
% пиноподий не менее 60%	53 (43; 59)	34 (29; 37)	89 (82; 98)	p <sub>2-ая</sub> =0,03	p <sub>2кд</sub> =0,01 p <sub>3кд</sub> =0,04
	60 (53; 64)	53 (41; 59)		p <sub>3-ая</sub> =0,01	p <sub>2кп</sub> =0,01 p <sub>3кп</sub> =0,03

\* кд- сравнение с контролем до лечения / кп- сравнение с контролем после лечения

В таблице № 19 представлены результаты иммуногистохимических исследований эндометрия у пациенток подгруппы В после 3 месячного приема КОК.

Таблица 19. Иммуногистохимические характеристики рецептивности эндометрия пациенток подгруппы В (n=27, получавших КОК)

Параметры нормы	Стадии аденомиоза		Контроль (n=30)	В динамике	Сравнение с контролем Р
	II (n=18)	III (n=9)			
	До лечения	До лечения			
	После лечения	После лечения			
CD56(баллы) не менее 8 баллов	5,4 (5,0; 5,8)	3,8 (3,2; 4,5)	8,4 (7,8; 9,1)	p2-ая=0,01	p2кд=0,02 p3кд=0,03
	7,1 (6,1; 7,5)	4,1 (3,8; 5,1)		p3-ая=0,2	p2кп=0,01 p3кп=0,01
CD138 (баллы) 0 баллов	1,5 (0,8; 1,8)	1,9 (1,5; 2,4)	0	p2-ая=0,2	p2кд<0,001 p3кд<0,001
	0,9 (0,6; 1,1)	1,1 (0,7; 1,7)		p3-ая=0,04	p2кп<0,001 p3кп<0,001
ER(баллы) не более 6 баллов	7,2 (6,1; 7,6)	9,0 (8,2; 9,4)	4,0 (3,2; 4,3)	p2-ая=0,4	p2кд=0,04 p3кд=0,04
	6,1 (5,5; 6,6)	7,5 (7,2; 8,1)		p3-ая=0,3	p2кп=0,07 p3кп=0,03
PgR(баллы) не менее 8 баллов	5,5 (4,2; 6,8)	4,0 (3,5; 5,0)	9,3 (7,1;10,5)	p2-ая=0,09	p2кд=0,04 p3кд=0,01
	7,1 (6,3; 7,8)	5,1 (3,9; 6,5)		p3-ая=0,04	p2кп=0,04 p3кп=0,02
PgR/ER (2-4)	0,8 (0,7; 0,9)	0,4 (0,4; 0,5)	2,3 (2,2; 2,4)	p2-ая=0,04	p2кд=0,04 p3кд=0,01
	1,2 (1,1; 1,2)	0,7 (0,5; 0,8)		p3-ая=0,04	p2кп=0,04 p3кп=0,01
LIF 2/200 не менее 8 баллов	4,9 (3,7; 5,3)	4,0 (3,3; 4,4)	8,6 (7,9; 9,1)	p2-ая=0,04	p2кд=0,01 p3кд=0,03
	5,9 (5,2; 6,7)	5,2 (4,8; 5,5)		p3-ая=0,01	p2кп=0,01 p3кп=0,02
% пиноподий не менее 60%	51 (43; 60)	35 (30; 41)	89 (82; 98)	p2-ая=0,2	p2кд=0,01 p3кд=0,01
	58 (47; 62)	49 (38; 52)		p3-ая=0,04	p2кп=0,01 p3кп=0,02

В таблице № 20 представлены результаты аналогичного исследования эндометрия у пациенток подгруппы С, принимавших Диеногест.

Таблица 20. Иммуногистохимические характеристики рецептивности эндометрия пациенток подгруппы С (n=28), получавших Диеногест

Параметры нормы	Стадии аденомиоза		Контроль (n=30)	В динамике Р	Сравнение с контролем
	II (n=19)	III (n=9)			
	До лечения	До лечения			
	После лечения	После лечения			
CD56 (баллы) не менее 8 баллов	5,5 (4,9; 5,9)	3,9 (3,5; 4,2)	8,4 (7,8; 9,1)	p <sub>2-ая</sub> =0,02	p <sub>2кд</sub> =0,03 p <sub>3кд</sub> =0,03
	7,0 (5,9; 7,3)	4,3 (3,9; 5,0)		p <sub>3-ая</sub> =0,08	p <sub>2кп</sub> =0,04 p <sub>3кп</sub> =0,03
CD138(баллы) 0 баллов	1,3 (0,9; 1,7)	1,8 (1,3; 2,0)	0	p <sub>2-ая</sub> =0,2	p <sub>2кд</sub> <0,001 p <sub>3кд</sub> <0,001
	0,9 (0,7; 1,2)	1,0 (0,8; 1,6)		p <sub>3-ая</sub> =0,04	p <sub>2кп</sub> <0,001 p <sub>3кп</sub> <0,001
ER(баллы) не более 6 баллов	7,0 (6,2; 7,5)	8,9 (8,4; 9,3)	4,0 (3,2; 4,3)	p <sub>2-ая</sub> =0,04	p <sub>2кд</sub> =0,06 p <sub>3кд</sub> =0,01
	5,6 (5,3; 5,8)	7,3 (6,2; 7,9)		p <sub>3-ая</sub> =0,03	p <sub>2кп</sub> =0,5 p <sub>3кп</sub> =0,04
PgR(баллы) не менее 8 баллов	5,4 (4,2; 6,7)	4,0 (3,5; 5,0)	9,3 (7,1;10,5)	p <sub>2-ая</sub> =0,03	p <sub>2кд</sub> =0,01 p <sub>3кд</sub> =0,03
	7,2 (6,4; 8,0)	5,5 (3,9; 6,6)		p <sub>3-ая</sub> =0,04	p <sub>2кп</sub> =0,08 p <sub>3кп</sub> =0,03
PgR/ER (2-4)	0,8 (0,7; 0,9)	0,4 (0,4; 0,5)	2,3 (2,2; 2,4)	p <sub>2-ая</sub> =0,03	p <sub>2кд</sub> =0,04 p <sub>3кд</sub> =0,03
	1,3 (1,2; 1,4)	0,8 (0,6; 0,8)		p <sub>3-ая</sub> =0,03	p <sub>2кп</sub> =0,04 p <sub>3кп</sub> =0,02
LIF 2/200 не менее 8 баллов	4,9 (3,6; 5,4)	3,8 (2,9; 4,1)	8,6 (7,9; 9,1)	p <sub>2-ая</sub> =0,03	p <sub>2кд</sub> =0,01 p <sub>3кд</sub> =0,01
	6,2 (5,2; 6,9)	5,5 (5,3; 5,7)		p <sub>3-ая</sub> =0,01	p <sub>2кп</sub> =0,2 p <sub>3кп</sub> =0,03
% пиноподий не менее 60%	54 (46; 61)	34 (29; 42)	89 (82; 98)	p <sub>2-ая</sub> =0,03	p <sub>2кд</sub> =0,02 p <sub>3кд</sub> =0,01
	71 (62; 79)	56 (49; 60)		p <sub>3-ая</sub> =0,04	p <sub>2кп</sub> =0,04 p <sub>3кп</sub> =0,02

Представленные данные отражают различную динамику показателей рецептивных свойств эндометрия после завершённой подготовительной гормональной терапии. Так, максимально высокие показатели, характеризующие рецептивность эндометрия, наблюдались при II стадии аденомиоза, они достоверно не отличались от таковых в контроле. Менее позитивную динамику демонстрирует сравнительный анализ аналогичных

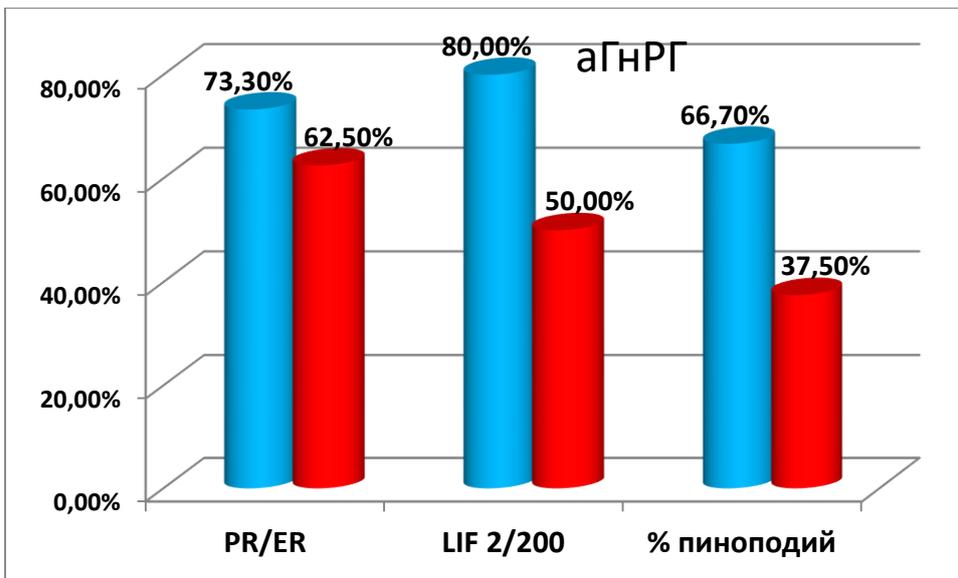
показателей при III стадии аденомиоза: сохранение изменений соотношения рецепторов к прогестерону и эстрадиолу, несмотря на положительную динамику и низкий уровень пиноподий после завершения гормонотерапии. Возможно, необходимо более длительное лечебное воздействие для восстановления обнаруженного дисбаланса и рецептивных свойств эндометрия.

Сравнительный анализ положительного влияния на показатели рецептивности эндометрия, данные которого представлены в таблице № 21, рис. № 5-7, не позволили отдать предпочтение одному из них.

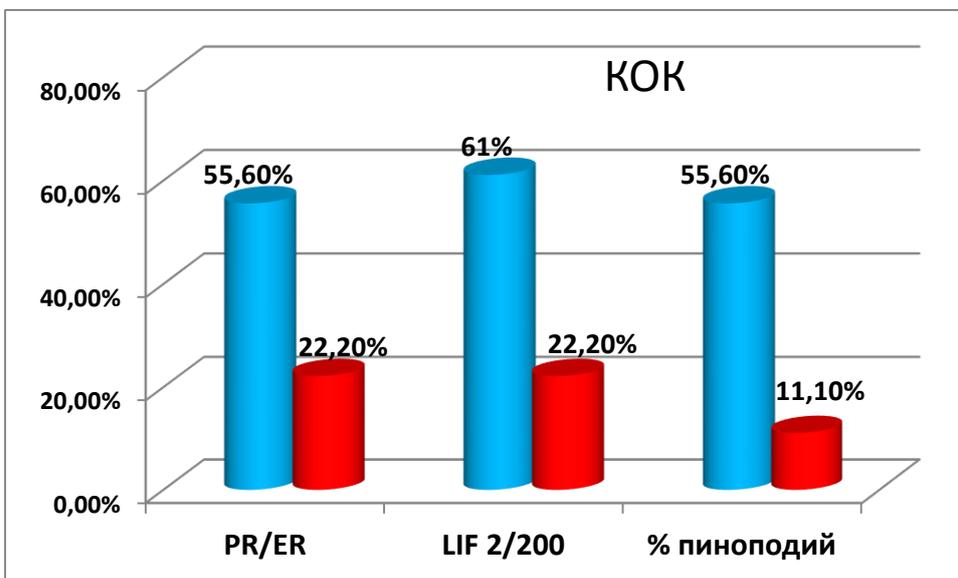
**Таблица 21. Частота нормализации показателей рецептивности эндометрия при различных видах гормонотерапии:**

Маркеры рецептивности	II стадия аденомиоза / улучшение			III стадия аденомиоза / 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 <sub>II</sub> =0,5 p <sub>III</sub> =0,58
LIF 2/200	80% (12)	61,1% 11	63,2% (12)	50% (4)	22,2% (2)	22,2% (2)	p <sub>II</sub> =0,12 p <sub>III</sub> =0,37
% пиноподий	66,7% (10)	55,6% 10	57,9% (11)	37,5% (3)	11,1% (1)	11,1% (1)	p <sub>II</sub> =0,8 p <sub>III</sub> =0,29

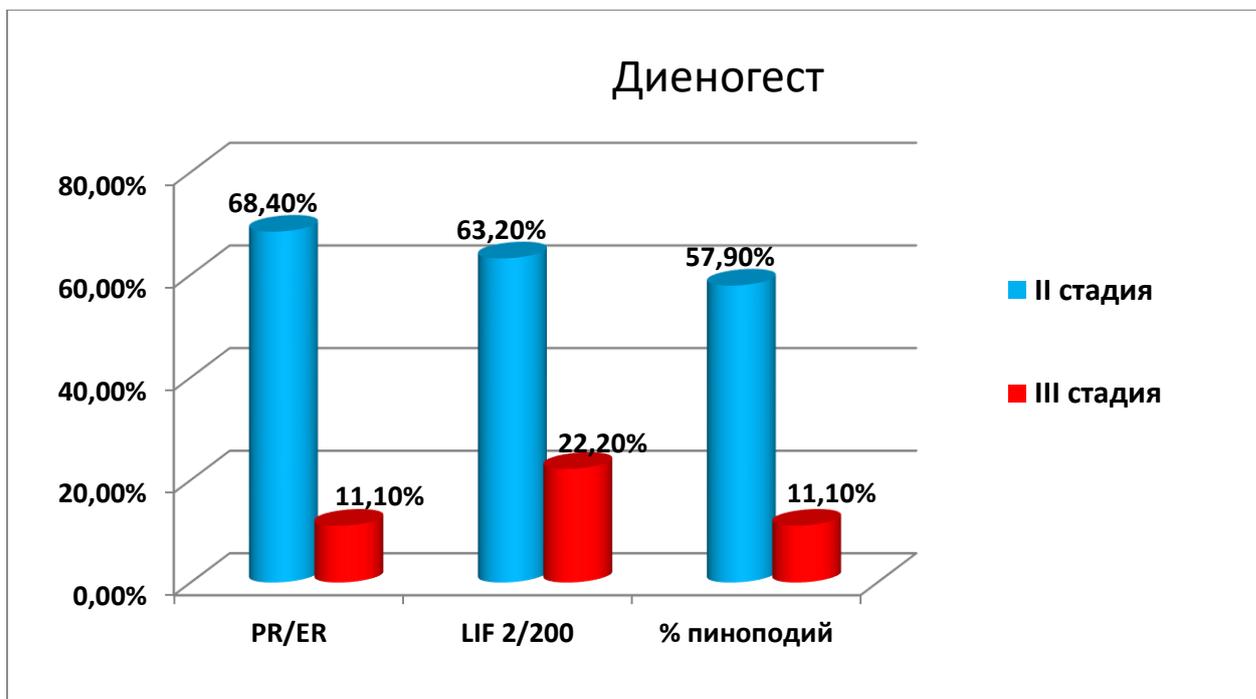
Результаты табл. № 21 демонстрируют статистически значимые различия нормализации экспрессии основных маркеров рецептивности эндометрия с превышением её частоты при II стадии аденомиоза над таковой при III стадии патологического процесса.



**Рис. 5.** Показатели частоты улучшения рецептивности эндометрия у пациентов с II и III стадией аденомиоза после лечения аГнРГ



**Рис. 6.** Показатели частоты улучшения рецептивности эндометрия у пациентов со II и III стадией аденомиоза после лечения КОК



**Рис. 7.** Показатели частоты улучшения рецептивности эндометрия у пациентов со II и III стадией аденомиоза после лечения препаратом Диеногест.

Следующим этапом исследования явилось проведение программ ЭКО у исследуемой группы пациенток и оценка эффективности лечения.

### **3.4 Результаты программы ЭКО у пациенток исследуемых групп.**

Анализ результатов предыдущих этапов исследования показал, что при аденомиозе I стадии показатели рецептивности эндометрия не отличались от контрольных параметров, в то время как выявленные при II, и особенно III стадиях процесса изменения полностью коррелировали со стадией выраженности эндометриоидного поражения матки.

Вместе с тем лечение пациенток тремя видами препаратов: аГнРГ, КОК и Диеногест – не различалось по эффективности, а нормализация иммуногистохимических показателей рецептивности объяснялась прежде всего не видом используемого препарата, а стадией выраженности процесса.

В соответствии с целью настоящего исследования была проведена оценка эффективности программы ЭКО после предшествующей гормонотерапии с использованием различных препаратов.

Одним из важных вопросов, по-прежнему требующих решения, является определение сроков вступления в программу ЭКО после завершения гормонального лечения аденомиоза. Обсуждаются 2 пути решения этой задачи: первый предусматривает проведение программы ЭКО после восстановления регулярного овуляторного менструального цикла, по второму варианту – сразу после окончания гормонотерапии на фоне медикаментозно достигнутой десенситизации. Однозначного решения по данной тактике проведения программы ЭКО пока не достигнуто. В связи с чем нами проведен сравнительный анализ результатов лечения методом ЭКО у 2-х групп больных:

- I группа – 50 женщин, у которых программа была начата сразу же после окончания лечения, на фоне аменореи;
- II группа – 78 пациенток, у которых программа ЭКО была проведена в следующем менструальном цикле после констатации восстановления овуляции и регулярного менструального цикла.

У женщин I группы перед началом лечения было оценено функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, определены условия для проведения стимуляции яичников и выбран протокол стимуляции. Эти данные представлены в таблице № 22.

Таблица 22. Результаты оценки функционального состояния репродуктивной системы у пациенток I группы (n = 50)

Параметры	Подгруппа А аГнРГ (n=15)	Подгруппа В КОК (n=18)	Подгруппа С Диеногест (n=17)	p
ФСГ МЕ/л	1,8 (1,6; 1,9)	4,2 (3,8; 4,6)	4,3 (4,1; 4,8)	p <sub>1-2</sub> =0,02 p <sub>1-3</sub> =0,03 p <sub>2-3</sub> =0,6
ЛГ МЕ/л	2,3 (1,9; 2,4)	4,5 (4,1; 4,7)	5,1 (4,3; 5,8)	p <sub>1-2</sub> =0,03 p <sub>1-3</sub> =0,03 p <sub>2-3</sub> =0,7
Е2 пмоль/л	43 (35; 47)	87 (73; 95)	91 (81; 97)	p <sub>1-2</sub> =0,02 p <sub>1-3</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,4
Р нмоль/л	0,1 (0,1; 0,1)	0,2 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,2)	p=0,6
Размеры яичников (см <sup>3</sup> )	1,78 (1,56; 2,44)	3,6 (2,8; 5,1)	3,5 (2,9; 4,8)	p <sub>1-2</sub> =0,02 p <sub>1-3</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,3
Число антральных фолликулов (в обоих яичниках)	5 (4;6)	7 (5; 9)	8 (5; 10)	p <sub>1-2</sub> =0,04 p <sub>1-3</sub> =0,03 p <sub>2-3</sub> =0,4
Толщина эндометрия (М- эхо)	0,2 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	p=0,3

Представленные данные свидетельствуют о том, что пациентки подгруппы А, получавшие аГнРГ в течение 3-х месяцев, имели выраженную десенситизацию гипоталамо-гипофизарной системы по сравнению с двумя другими группами женщин. Последнее выразилось в низких уровнях половых стероидов и в меньшем числе антральных фолликулов в яичниках. Вместе с тем размеры матки и толщина эндометрия не различались по группам. После констатации указанных параметров всем женщинам I группы была начата стимуляция яичников для проведения программы ЭКО. Характеристики индуцированного цикла пациенток, которым на фоне аменореи проведена

программа ЭКО после окончания подготовительной терапии, представлены в таблице № 23.

**Таблица 23. Характеристики индуцированного цикла у пациенток I группы, которым проведена программа ЭКО после окончания подготовительной терапии на фоне аменореи (n = 50)**

Характеристики	Подгруппа А аГнРГ (n =15)	Подгруппа В КОК (n = 18)	Подгруппа С Диенгест (n = 17)	p
Ежедневная доза ГТ МЕ	300 (225; 300)	225 (150; 300)	225 (150; 300)	p <sub>1-2</sub> =0,08 p <sub>1-3</sub> =0,07 p <sub>2-3</sub> =0,07
Курсовая доза ГТ МЕ	3375 (2775; 3825)	2625 (2250; 3075)	2550 (1875; 3150)	p <sub>1-2</sub> =0,04 p <sub>1-3</sub> =0,03 p <sub>2-3</sub> =0,1
Длительность стимуляции (дней)	14,0 (12; 16)	12 (10; 13)	11 (10; 12)	p <sub>1-2</sub> =0,05 p <sub>1-3</sub> =0,02 p <sub>2-3</sub> =0,07
Число преовуляторных фолликулов (≥1,7 мм)	8 (6; 10)	8 (6; 10)	9 (7; 10)	p <sub>1-2</sub> =1 p <sub>1-3</sub> =0,7 p <sub>2-3</sub> =0,6
Толщина преовуляторного эндометрия (мм)	9,8 (9,2; 10,1)	10,2 (9,8; 10,5)	10,3 (9,9; 10,5)	p=0,1
Число полученных ооцитов М II	6 (5; 10)	5 (4; 8)	7 (5; 10)	p <sub>1-2</sub> =0,2 p <sub>1-3</sub> =0,03 p <sub>2-3</sub> =0,04
Число эмбрионов хорошего качества	3 (2; 4)	2 (2; 3)	3 (2; 4)	p <sub>1-2</sub> =0,3 p <sub>1-3</sub> =0,4 p <sub>2-3</sub> =0,3
Количество перенесенных эмбрионов	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	p=0,8
Толщина эндометрия в день переноса, см	0,9 (0,8; 1,2)	1,0 (0,9 1,2)	1,0 (0,9 1,2)	p=0,3
Частота беременности на цикл	33,3%	27,8 %	35,3 %	p=0,88

Представленные в табл. № 23 показатели отражают несколько меньшее число ооцитов и эмбрионов хорошего качества при проведении программы ЭКО в подгруппе В. Лучшие результаты ЭКО были получены в подгруппе С, с предшествующей терапией Диенгестом, хотя достоверных отличий с

такowymi в подгруппе А – терапией аГнРГ – не получено. Можно полагать, что при сопоставимости исходных характеристик пациенток, параметров фолликулогенеза, толщины эндометрия в преовуляторный период и в день переноса эмбрионов результативность ЭКО в подгруппе В сопряжена с возможным неблагоприятным воздействием непрерывного назначения КОК на качественные характеристики ооцитов и, соответственно, эмбрионов.

Как видно, для достижения аналогичных исходов фолликулогенеза и эмбриогенеза у пациенток подгруппы А потребовалась достоверно большая ежедневная и курсовая доза гонадотропинов (ГТ), а также более длительная стимуляция. Указанные различия вполне закономерны и обусловлены выраженным угнетением функции репродуктивной системы после использования аГнРГ. Резюмируя полученные результаты, можно сделать заключение о приоритетности прегравидарной подготовки к ЭКО пациенток с аденомиозом препаратом Диенгест.

Нами также проанализирована частота наступления беременности в зависимости от степени выраженности аденомиозного процесса. При этом программы ЭКО в трех подгруппах сопоставлялись с группой сравнения. Последнюю составили 70 пациенток репрезентативного возраста с наличием аденомиоза аналогичной стадии без предварительной гормонотерапии.

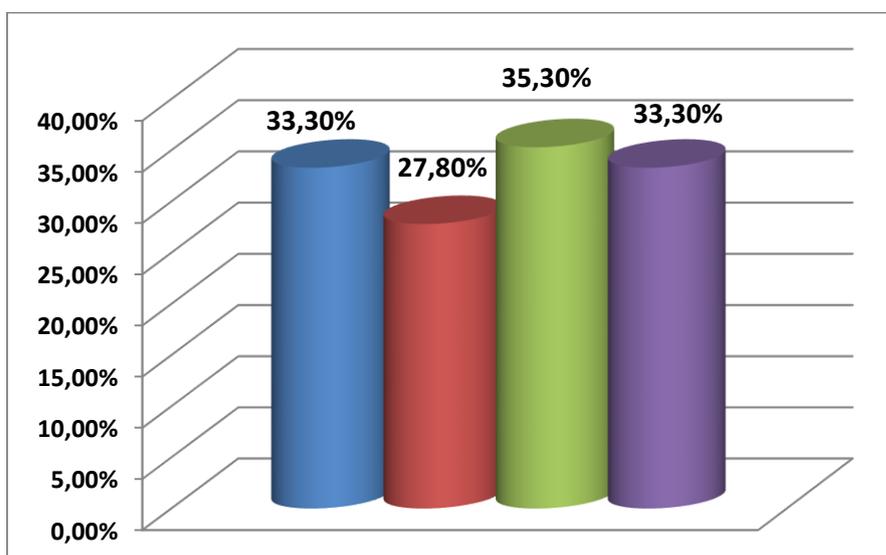
В процессе анализа установлено, что частота наступления беременности при аденомиозе I стадии составила в подгруппе А – 5/15 (33,4%); в подгруппе В – 5/18 (27,8%); в подгруппе С – 6/17 (35,3%), что соответствовало показателям у пациенток группы сравнения – 10/30 (33,3%) ( $P > 0,05$ ). Таким образом, при аденомиозе I стадии вне зависимости от вида подготовительной терапии (аГнРГ, Диенгест, комбинированные оральные контрацептивы) результаты программ ЭКО были достоверно сопоставимы с таковыми в группе сравнения.

При аденомиозе II стадии в подгруппе А частота наступления беременности составила 4/15 (26,7%); в подгруппе В – 4/18 (22,2%); в подгруппе С – 5/19 (26,3%) беременностей на попытку лечения, в группе

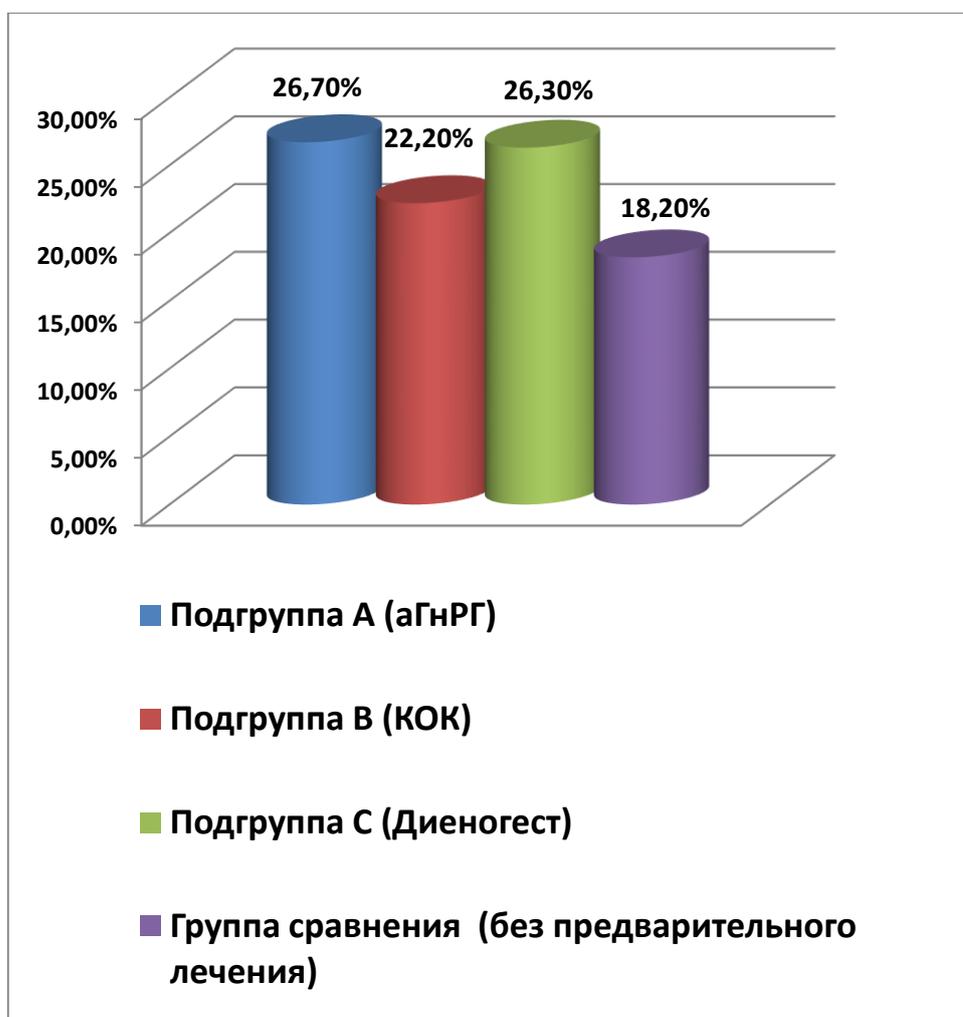
сравнения – 4/22 (18,2%) ( $P>0,05$ ). Нами отмечено увеличение частоты наступления беременности у пациенток со II стадией аденомиоза относительно группы сравнения. Однако статистически значимых различий в частоте наступления беременности в зависимости от вида подготовительной терапии выявлено не было.

При аденомиозе III стадии вне зависимости от проведенной предшествующей гормонотерапии отмечалась тенденция к повышению частоты наступления беременности относительно группы сравнения. Однако эти результаты оставались низкими, и их показатель не превышал 11-12%. В подгруппе А беременность наступила у 1/8 (12,5%) женщин, в подгруппе В – у 1/9 (11,1%); в подгруппе С – у 1/6 (11,1%) женщин, а в группе сравнения – у 1/18 (5,6 %) ( $P>0,05$ ).

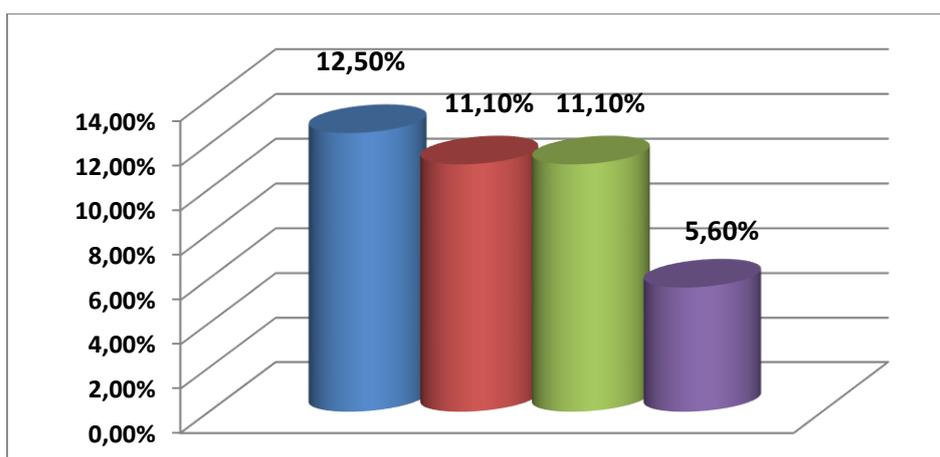
Приведенные выше данные по эффективности программ ЭКО после завершения лечения представлены в таблице № 24 и на рисунках № 8, 9, 10



**Рис. 8.** Результаты программы ЭКО у пациентов с I стадией аденомиоза



**Рис. 9.** Результаты программы ЭКО у пациентов с II стадией аденомиоза.



**Рис. 10.** Результаты программы ЭКО у пациентов с III стадией аденомиоза

Таблица 24. Показатели эффективности программ ЭКО у пациенток трех подгрупп

I стадия аденомиоза					
	Подгр. А аГнРГ (n=15)	Подгр. В КОК (n=18)	Подгр. С Диеногест (n=17)	Группа сравнения (n =30)	р (критерий Фишера)
Частота беременности на цикл	5 33,3%	5 27,8 %	6 35,3 %	10 33,3%	$P_{1-2}=0,73$ $P_{1-3}=0,15$ $P_{1-4}=0,59$ $P_{2-3}=0,06$ $P_{2-4}=0,84$ $P_{3-4}=0,03$
II стадия аденомиоза					
	Подгр. А аГнРГ (n=15)	Подгр. В КОК (n=18)	Подгр. С Диеногест (n=19)	Группа сравнения (n =22)	р (критерий Фишера)
Частота беременности на цикл	4 26,7%	4 22,2%	5 26,3%	4 18,2%	$P_{1-2}=0,77$ $P_{1-3}=0,98$ $P_{1-4}=0,55$ $P_{2-3}=0,77$ $P_{2-4}=0,76$ $P_{3-4}=0,54$
III стадия аденомиоза					
	Подгр. А аГнРГ (n=8)	Подгр. В КОК (n=9)	Подгр. С Диеногест (n=9)	Группа сравнения (n=18)	р (критерий Фишера)
Частота беременности на цикл	1 12,5	1 11,1%	1 11,1%	1 5,6%	$P_{1-2}=0,94$ $P_{1-3}=0,94$ $P_{1-4}=0,59$ $P_{2-3}=1,0$ $P_{2-4}=0,64$ $P_{3-4}=0,64$

\* с учетом поправки Бонферрони уровень значимости равен 0,0125

Для выяснения причин более низкой частоты наступления беременности у пациенток с III стадией аденомиоза был проведен сравнительный анализ параметров индуцированного цикла по сравнению с таковыми при I-II стадиях процесса. Указанные данные представлены в таблице № 25.

**Таблица 25. Параметры индуцированного цикла у пациенток с I-II и III стадиями аденомиоза**

Характеристики	I-II ст. (n = 25)	III ст. (n = 25)	P
Ежедневная доза ГТ МЕ	225 ± 25 МЕ	230 ± 12,5 МЕ	0,6
Курсовая доза ГТ МЕ	2745 ± 125 МЕ	2628 ± 112 МЕ	0,6
Длительность стимуляции (дней)	12,2 ± 1,9	12,1±1,8	0,3
Число преовуляторных фолликулов >17мм	9,2 ± 1,2	8,9± 1,5	0,7
Толщина преовуляторного эндометрия (мм)	10,8 ± 1,2	6,4 ± 0,7	0,02
Число полученных ооцитов М II	9,0 ± 1,3	8,7 ± 1,2	0,8
Число эмбрионов хорошего качества	2,7 ± 1,1	2,9 ± 1,2	0,6
Количество перенесенных эмбрионов	1,4	1,48	0,9
Толщина эндометрия в день переноса (мм)	10,3 ± 0,8	6,0 ± 1,2	0,03
Частота беременности на цикл лечения,	28%	12 %	0,03

Полученные результаты демонстрируют наличие взаимосвязи стадии выраженности аденомиозного процесса и эффективности программ ЭКО. Так, при равном числе полученных ооцитов и эмбрионов хорошего качества частота наступления беременности была практически в 2,5 раза выше у женщин, имеющих аденомиоз I-II стадии, по сравнению с таковой при III

стадии аденомиоза (28% и 12% соответственно). Наличие дефектов пре- и имплантационного эндометрия при выраженном аденомиозе подтверждено достоверным отличием толщины эндометрия в преовуляторном периоде и в день переноса эмбрионов ( $10,8 \pm 1,2$  см и  $6,4 \pm 0,7$  см;  $10,3 \pm 0,8$  см и  $6,0 \pm 1,2$  см, соответственно). В процессе проведения данного исследования решалась задача возможных сроков начала программы ЭКО после завершения 3-х месячного курса предварительного лечения. В предыдущем разделе представлены результаты лечения, которое было проведено сразу же после отмены препаратов на фоне десенситизации ГГЯ системы. Следует отметить, что не все пациентки, получавшие КОК и Диеногест, соответствовали критериям, необходимым для начала стимуляции. К последним следует отнести отсутствие фолликулярных кист, толщину эндометрия, не превышающую 3 мм, уровень  $E_2$  не более 100 пмоль/л. Указанным критериям соответствовали все пациентки, получившие аГнРГ, 33 пациентки из 45 – КОК и 22 женщины из 45, пролеченных препаратом Диеногест. У 78 пациенток программа ЭКО была проведена после восстановления менструального цикла и предварительного иммуногистохимического исследования показателей рецептивности эндометрия. Было установлено, что после окончания приема КОК и Диеногеста менструации восстановились в среднем через  $32(\pm 8)$  и  $34(\pm 5)$  дней, соответственно, тогда как после использования аГнРГ – в среднем через  $43(\pm 12)$  дней.

В таблице № 26 представлены характеристики индуцированного цикла у пациенток, которым программа ЭКО проводилась в следующем менструальном цикле после констатации восстановления овуляции и регулярного менструального цикла.

Таблица 26. Характеристики индуцированного цикла у пациенток трех подгрупп (после констатации восстановления овуляции и регулярного менструального цикла (n=78))

Характеристики	Подгр. А аГнРГ (n=23)	Подгр. В КОК (n=28)	Подгр. С Диеногест (n=27)	P
Ежедневная доза ГТ МЕ	225 (150; 300)	225 (150; 300)	225 (150; 300)	$p_{ab}=0,02$ $p_{ac}=0,03$ $p_{bc}=0,1$
Курсовая доза ГТ МЕ	2775 (1875; 3825)	2925 (1800; 3600)	2850 (1875; 3525)	$p_{ab}=0,5$ $p_{ac}=0,04$ $p_{bc}=0,03$
Длительность стимуляции (дней)	12 (10; 14)	12 (10; 14)	12 (10; 14)	$p_{ab}=0,5$ $p_{ac}=0,1$ $p_{bc}=0,7$
Число преовуляторных фолликулов ( $\geq 1,7$ мм)	8 (7; 12)	8 (6; 11)	9 (7; 12)	$p_{ab}=0,3$ $p_{ac}=0,3$ $p_{bc}=0,6$
Толщина преовуляторного эндометрия (мм)	8,2 (7,9; 9,0)	8,4 (7,6; 8,8)	8,4 (7,4; 8,9)	$p_{ab}=0,2$ $p_{ac}=0,3$ $p_{bc}=0,2$
Число полученных ооцитов М II	7 (5; 10)	6 (5; 10)	7 (5; 11)	$p_{ab}=0,5$ $p_{ac}=0,3$ $p_{bc}=0,3$
Число эмбрионов хорошего качества	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	$p_{ab}=0,8$ $p_{ac}=0,3$ $p_{bc}=0,5$
Количество перенесенных эмбрионов	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	$p_{ab}=0,9$ $p_{ac}=0,9$ $p_{bc}=0,9$
Толщина эндометрия в день переноса	9,0 (7,2; 9,3)	8,7 (7,4; 9,1)	8,9 (7,7; 9,2)	$p_{ab}=0,8$ $p_{ac}=0,5$ $p_{bc}=0,8$
Частота беременности на цикл	26,1%	17,9 %	25,9 %	$p=0,73$

Анализ частоты эффективности программ ЭКО показал отсутствие достоверных различий между пациентками, вступившими в программу ЭКО сразу же после окончания лечения и после восстановления менструального

цикла. Так, частота наступления беременности составила в подгруппе А – 33,3% и 26,1%; в подгруппе В – 27,8% и 17,9%, в подгруппе С – 35,3% и 25,9% соответственно. При использовании аГнРГ после восстановления менструального цикла дозы ГТ были меньшими, вводимыми ежедневно и на курс лечения, уменьшилось также количество дней стимуляции. В подгруппе использовавших КОК констатировано увеличение количества ооцитов и эмбрионов хорошего качества. Однако эти различия не были достоверными.

Обобщая полученные результаты, мы сочли возможным, при наличии условий для проведения стимуляции яичников, рекомендовать начало программы ЭКО сразу же после окончания приема препаратов. В других случаях следует дождаться восстановления менструального цикла, но период ожидания, по нашему мнению, не должен превышать 1-2 месяца во избежание рецидивирования эндометриоидного процесса.

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. Было подтверждено мнение большинства исследователей, что эхографическая диагностика достоверна для выявления наличия аденомиоза и классификации стадии его распространения. Вместе с тем было установлено, что аденомиоз I стадии распространения не является причиной бесплодия и неудачных попыток ЭКО, тогда как при II и III стадиях процесса выявляются изменения как в структуре миометрия, так и в рецептивности эндометрия в сторону локальной гиперэстрогении. Все вышеперечисленное позволяет рассматривать бесплодие при распространенных стадиях аденомиоза как маточную или сочетанные (при наличии других факторов) формы бесплодия, тем более что ни аденомиоз как таковой, ни стадия его выраженности не влияют на функциональное состояние яичников. Было показано, что пациентки с начальной стадией аденомиоза не нуждаются в подготовительной гормонотерапии. При II стадии распространения применение препарата Диенгест позволяет добиться нормализации

показателей рецептивности эндометрия и повысить эффективность программ ЭКО. Использование КОК при указанной стадии заболевания улучшает показатели рецептивности эндометрия, а снижение эффективности программ ЭКО, по-видимому, в большей степени обусловлено худшим качеством ооцитов-эмбрионов. При тяжелых формах аденомиоза (III стадия) неудовлетворительные результаты программ ЭКО сопряжены с выраженными изменениями показателей рецептивности эндометрия.

Тяжелые формы аденомиоза (III стадия распространения) сопряжены с неудовлетворительными результатами программ ЭКО вследствие выраженного изменения показателей рецептивности эндометрия. Приоритетным при этих формах может являться назначение аГнРГ или же Диенгест на длительный период, хотя улучшение показателей рецептивности не приводит к значимому увеличению частоты наступления беременности. Эту форму аденомиоза целесообразно рассматривать как выраженный маточный фактор, что может предполагать использование программы суррогатного материнства при неудачных попытках ЭКО.

#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Термин «аденомиоз» в настоящее время используют для обозначения заболевания, морфологическим проявлением которого является инвазия (внедрение) железистого и стромального компонентов базального слоя эндометрия в подлежащий миометрий. 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» [6]. Последнее нашло отражение в Международной классификации болезней 11-го пересмотра, где аденомиоз вынесен из раздела «эндометриоз» в отдельно стоящую рубрику [148]

Причины развития аденомиоза, как и других форм генитального эндометриоза, до конца не установлены и до настоящего времени являются предметом дискуссий. При обсуждении вопросов этиологии эндометриоза, как правило, рассматривают как единое заболевание с учетом общих гистологических особенностей наружной и внутренней форм, заключающихся в наличии в выявляемых патологических очагах элементов, типичных для неизмененного эндометрия [5].

В главе «Обзор литературы» приведены существующие долгие годы новые теории происхождения эндометриоза вообще и аденомиоза в частности.

Заслуживает внимания тот факт, что в последние годы появляется все большее число сторонников, склонных рассматривать аденомиоз и наружный эндометриоз как совершенно разные заболевания [13, 84]. Свою точку зрения они подкрепляют тем, что в приложении к наружному генитальному эндометриозу наиболее признанным объяснением его происхождения является имплантационная теория, связывающая возникновение эндометриоидных гетеротопий с ретроградными менструациями. Что же касается аденомиоза, то обнаруживаемые при нем гетеротопии являются производными прорастающего в толщу матки базального эндометрия, а не

имплантатами элементов его поверхностного функционального слоя, отделяющимися от внутренней поверхности при ретроградных менструациях.

Именно потому, что при наружном эндометриозе имплантаты являются производными поверхностного функционального эндометрия, они, в отличие от очагов аденомиоза, лучше поддаются гормональному лечению. Это хорошо объясняет заметно более высокую резистентность аденомиоза по сравнению с наружным генитальным эндометриозом к эстроген-супрессивной терапии, являющейся основой консервативного лечения любых форм эндометриоза.

Кроме того, при наружном и внутреннем эндометриозе клиническая картина (локализация болей, характер нарушений менструальной функции), а также применяемые методы диагностики и лечения имеют существенные различия. Очевидно, что это также подкрепляет точку зрения на обоснованность выделения этих двух форм эндометриоза в самостоятельные нозологические единицы [11, 84].

Решение фундаментальных вопросов этиопатогенеза аденомиоза, – скорее всего, дело ближайшего будущего, что, несомненно, найдет свое отражение и в терапевтической стратегии у клиницистов.

Наличие терминологических противоречий при эпидемиологических оценках не позволяет получить истинные представления о частоте встречаемости в обследуемых популяциях именно аденомиоза, а традиционно приводит данные о кумулятивной распространенности «эндометриоза», к которому причисляются все его формы, в том числе и связанные с поражением тела матки [7]. Кроме того, вопросы верификации диагноза «аденомиоз», если не считать гистологических исследований послеоперационного или секционного материала, остаются открытыми.

Существует проблема достоверной неинвазивной диагностики аденомиоза, значения этого заболевания в формировании репродуктивных нарушений, бесплодия и невынашивания беременности, частоты встречаемости аденомиоза у бесплодных пациенток. Эти вопросы широко

обсуждаются в литературе, решению некоторых из них посвящено данное исследование.

На первом этапе мы попытались определить количество женщин с предположительным диагнозом «аденомиоз» среди пациенток, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО и имеющих более 3-х неудачных попыток. Пациентки – 731 женщина – при проведении программы имели нормальное состояние овариального резерва, удовлетворительные показатели фолликулогенеза при стимуляции яичников, было получено не менее 2-х эмбрионов хорошего качества, которые были перенесены в полость матки на стадии бластоцисты. Тем не менее при неоднократных попытках лечения беременность не наступила. Для выяснения причин неудач проведено углубленное исследование состояния репродуктивной системы супругов. Были исключены иммунологические, генетические, инфекционные, эндокринные и другие факторы безуспешного лечения. Из 198 пациенток с частотой аденомиоза в 27,1%, по данным трансвагинальной эхографии были выделены 128 пациенток, составивших группу исследования. В указанной группе в качестве подготовительного периода перед программой ЭКО проведено 3-х месячное лечение: аГнРГ, КОК и Диеногестом в непрерывном режиме. Семидесяти пациенткам репрезентативного возраста с наличием аденомиоза (группа сравнения) предварительная терапия не проводилась. Первоначальной, предположительной гипотезой было то, что именно аденомиоз может служить причиной неудач ЭКО.

Вопросы диагностики аденомиоза до настоящего времени относятся к весьма дискуссионным, и прежде всего это касается начальных стадий патологического процесса. Ранее считалось, что известные неинвазивные методы обследования пациенток, равно так же как и клинические симптомы, не позволяют установить диагноз «аденомиоз» и определить стадию выраженности патологического процесса [3, 66, 118]. Представленные мнения не лишены оснований. Известно, что начальные стадии аденомиоза могут протекать без клинических симптомов, а при их наличии они весьма

разнообразны и не редко встречаются и при других многочисленных патологических состояниях или носят функциональный характер.

Появление и развитие инструментальных методов обследования значительно расширило диагностические возможности специалистов, занимающихся указанной проблемой.

Тем не менее используемые методы обследования имеют достаточно серьезные ограничения, что не позволяет относить некоторые из них к числу доказательных. Так, гистеросальпингография, несмотря на описанные критерии диагностики и классификации аденомиоза, способна установить наличие тяжелых форм заболевания, тогда как начальные проявления патологического процесса могут ещё не определяться. При использовании данного метода вероятен высокий процент ложноположительных результатов [88]. Гистероскопия, несмотря на бесспорные диагностические и лечебные преимущества, достоверно диагностирует аденомиоз только тяжелых степеней развития [3, 19, 90].

Последние годы, ознаменованные бурным развитием ультразвуковой диагностики, позволили прийти к выводам о приоритетности этого метода в выявлении аденомиоза и стадии его распространения [22, 57].

МРТ, обладая большой разрешающей способностью, – дорогостоящий и не всегда доступный метод диагностики, который, скорее всего, следует использовать в спорных и труднодиагностируемых случаях, в том числе когда при возникновении затруднения на УЗ диагностике, в определении состояния органов малого таза [3, 106].

В настоящем исследовании предпринята попытка использовать клинические и инструментальные методы обследования у 128 пациенток группы исследования с предположительным диагнозом «аденомиоз» и неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Все женщины были репродуктивного возраста и имели показания для достижения беременности методом ЭКО вследствие наличия трубно-перитонеальных причин (21,9%),

сочетания факторов бесплодия (20,3%), эндометриоза (28,1%), мужского бесплодия (13,3%) и бесплодия неясного генеза (16,4%).

Представлялось важным определить клинические симптомы, которые могут быть ассоциированы с наличием аденомиоза. С этой целью проведен анализ состояния женщин в течение менструального цикла в группе исследования (128) и в группе контроля (30 фертильных женщин, аналогичного возраста, имеющих регулярный овуляторный менструальный цикл, без ультразвуковых признаков аденомиоза.). Было показано, что при наличии аденомиоза «короткий» менструальный цикл встречается в 3 раза чаще (34,4 и 10 % соответственно); обильные менструации у женщин групп исследования наблюдались в 67,9% случаев, в группе контроля – в 16,7%. Боли и АМК в период овуляции имели место в группе исследования у 18% и 5,5% пациенток, в то время как в группе контроля боли в период овуляции имели место у 13,3% женщин, а АМК не было ни у одной. В 3 раза чаще женщины с аденомиозом жаловались на вздутие живота перед менструацией и наличие такого симптома, как АМК до и после менструации. Полученные данные позволили заключить, что перечисленная клиническая симптоматика предполагала наличие аденомиоза у пациентки и явилась поводом для планирования дальнейшего обследования.

До настоящего времени дискуссионным остается вопрос о возможной манифестации эндометриоза при исследовании уровней гормонов в плазме периферической крови. Ряд авторов отмечает изменения гормональных параметров в течение менструального цикла в виде повышения или снижения уровня ФСГ и снижении  $E_2$  в раннюю фолликулярную фазу, низких значений прогестерона в пик лютеиновой фазы [4, 85]. Другие специалисты не зарегистрировали достоверных отличий [71]. В проведенном исследовании все пациентки имели уровни гормонов, соответствующие таковым у женщин репродуктивного возраста, при этом значения прогестерона на 21-й день менструального цикла подтверждали наличие овуляции и достаточность

лютеиновой фазы. Кроме этого, концентрации АМГ свидетельствовали о неизменном овариальном резерве у обследуемых пациенток.

Мы задались вопросом возможного влияния аденомиоза на функциональное состояние яичников у пациенток с указанной патологией. С этой целью исследовали состояние овариального резерва в зависимости от степени выраженности патологического процесса матки. Было доказано, что аденомиоз и стадия его выраженности не влияют на состояние овариального резерва, который определяется общеизвестными факторами, и прежде всего возрастом пациентки.

Следовательно, по нашим данным, концентрации гормонов в периферической крови не информативны для диагностики аденомиоза. Подтверждением этого вывода могут служить полученные при мониторинговании менструального цикла данные, зарегистрировавшие наличие преовуляторного фолликула на 12-14-й день менструального цикла с достаточным преовуляторным уровнем эстрадиола и прогестерона на 21-й день менструального цикла.

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.

Тем не менее выявленные признаки, скорее всего, могут настораживать в плане неполноценности имплантационного эндометрия, но не являются достоверным подтверждением таковой. Известно, что наличие некоторых отклонений от «идеальных» параметров трансформации эндометрия в течение

менструального цикла никак не отражается на частоте наступления спонтанной беременности [37].

Полученные на этапе обследования по поводу бесплодия результаты гистеросальпингографии 52 из 128 пациенток использовались для диагностики возможного аденомиоза по критериям, разработанным А.Н.Стрижаковым и А.И.Давыдовым [12]. Ориентируясь на предложенную авторами семиотику, признаки аденомиоза были обнаружены у 67,3% пациенток. Однако критическое осмысление представленных признаков позволяет рассуждать о том, что только 2 из 5 могут с достаточной долей достоверности свидетельствовать о наличии аденомиоза: неправильная форма полости и дефекты матки, а также наличие «законтурных теней». Таких пациентов было всего 18 из всего числа обследованных, что составило 34,6%. Обнаруженные другие признаки, такие как расширение истмического отдела и канала шейки матки, неправильная форма и неровные контуры тела матки, как известно, могут присутствовать и при многих других состояниях и не являются патогномичными для аденомиоза [88; 89].

По нашему мнению, совпадающему с точкой зрения других исследователей, перечисленные эхографические критерии могут служить наиболее объективными для постановки диагноза аденомиоз [22, 50]

В проведенном нами обследовании использовалась предложенная В.Н. Демидовым и соавт. (1997г.) классификация [22], которая позволяла с постоянством выявлять у всех женщин такие признаки, как утолщение стенок матки (более чем на 4,4 см), различия толщины передней и задней стенок матки (более 0,2 см), наличие гипоэхогенной зоны вокруг эндометрия. Другие характеристики уточняли стадию выраженности патологического процесса. Согласно используемой классификации, у 39% (50) женщин диагностированы эхографические критерии, характерные для I стадии аденомиоза, у 40,6% (52) пациенток – для II стадии и у 20,3% (26) пациенток – III стадии.

При проведении гистероскопии признаки, характеризующие эндометриоз, были обнаружены у 98 женщин (76,6%). Однако нельзя не

отметить некоторый субъективизм при оценке гистероскопической картины, а также отсутствие четких критериев, определяющих стадию патологического процесса. Тем не менее гистероскопия, бесспорно, остается 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 его патологические изменения, нередко сопутствующие аденомиозу.

Ранжирование клинических симптомов аденомиоза и результатов инструментального обследования позволило использовать эхографию в качестве основного метода диагностики аденомиоза, а также определения стадии его распространения, что подтверждается данными многочисленных публикаций [22, 50].

Морфологическое исследование эндометрия, произведенное дважды на 7-9-й и 21-23-й дни менструального цикла, не выявило достоверных различий в морфологической структуре эндометрия как у пациенток основной группы, так и группы контроля. Более показательными явились результаты ультразвукового мониторинга эндометрия в течение менструального цикла. Это выразилось в отсутствии трехслойности эндометрия в фолликулярной фазе менструального цикла – у 47,7% женщин группы исследования, по сравнению с 6,7% в группе контроля –, в неравномерности эндометрия – у 36,7% и 3,3% в группах исследования и контроля, соответственно. В лютеиновую фазу гипо-гиперэхогенность и неравномерная структура эндометрия были выявлены у 54,7% женщины группы исследования и лишь у 9,9% в контрольной группе.

Тем не менее выявленные на УЗИ особенности вряд ли можно считать патогномоничными для определения рецептивности эндометрия у женщин, имеющих аденомиоз. Это требует проведения более углубленного изучения общепринятых маркеров, отражающих рецептивность эндометрия.

Следует отметить, что в последние годы многочисленные исследования посвящены изучению рецептивных свойств эндометрия и поиску маркеров,

способных объективно охарактеризовать состояние «имплантационного окна» [60, 63, 85, 107, 125, 144].

Специалисты единодушны во мнении о том, что имплантация является сложным, многоступенчатым процессом, когда осуществляется «диалог» между эмбрионом и эндометрием, и в этом «диалоге» участвует множество факторов [72, 142]. Рассматривается роль цитокинов, факторов роста: СЭФР, колониестимулирующего фактора роста, ряда белков, липидов и т.д. [51, 125]. Помимо этого, исследуются рецепторы к эстрогенам и прогестерону, наличие и степень зрелости пиноподий [75, 108]. Наиболее интересными оказались результаты исследования в эндометрии женщины – функции фактора, ингибирующего лейкемию (ЛИФ). Последний относится к группе цитокинов и представляет собой высокогликозилированный полипептид. Выявлено, что уровень ЛИФ в функциональном слое эндометрия низкий в фолликулярную фазу, повышаясь после овуляции, остается относительно высоким вплоть до конца менструального цикла, снижаясь лишь до базального уровня с началом менструации. Эти данные явились первыми указаниями на вероятную роль цитокина в процессе имплантации [60].

Экспрессия ЛИФ в эндометрии является абсолютно необходимой для процесса имплантации. Исследователи отметили присутствие ЛИФ в эндометрии человека, а также в смывах из полости матки в период ожидаемой имплантации, причем экспрессия цитокина была достоверно снижена у женщин, страдающих бесплодием. Указанный факт привлек внимание исследователей и явился предпосылкой для поиска биологических субстратов, в которых путем определения концентрации ЛИФ неинвазивным способом можно было бы репрезентативно подтвердить имплантационные свойства эндометрия [124].

Ориентируясь на приведенные в литературе данные, мы определили в биоптатах эндометрия наиболее значимые маркеры рецептивности, которые в настоящее время традиционно используются на практике: цитокины CD56, CD138, LIF2/200, рецепторы к эстрогенам (ER), к прогестерону (PgR),

соотношение экспрессии рецепторов прогестерона к экспрессии рецепторов эстрогенов (PgR/ER) и количество зрелых пиноподий. В группу контроля вошли 30 здоровых фертильных женщин. Было выявлено, что рецептивность эндометрия изменена у пациенток исследуемой группы по сравнению с таковой в группе контроля. Последнее выражалось прежде всего в нарушении соотношения экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогенов в сторону локальной гиперэстрогении, снижении концентраций экспрессии LIF2/200 и % количества зрелых пиноподий. Оценка состояния эндометрия в зависимости от стадии тяжести аденомиоза показала, что при I стадии распространения процесса показатели рецептивности практически не отличались от таковых в контрольной группе. Максимально выраженные отличия отмечены у больных с бесплодием и III стадией распространения аденомиоза.

Для уточнения генеза бесплодия у пациенток с установленным диагнозом «аденомиоз» на первом этапе исследования был проведен детальный анализ причин бесплодия в общей группе пациенток (731 женщина) и в группе исследования (128 женщин). Структура причин бесплодия несколько различалась у пациенток с преобладанием «бесплодия неясного генеза» и «эндометриоз-ассоциированного бесплодия» в группе исследования. Так, бесплодие, ассоциированное с эндометриозом, и неясного генеза, у женщин с аденомиозом встречалось с частотой 28,1% и 16,4%, тогда как в общей группе исследования эти факторы были определены у 18% и 8,1% женщин.

При анализе их частоты в зависимости от стадии аденомиоза отмечено, что при I стадии аденомиоза у всех 50 женщин были выявлены достоверные причины бесплодия: ТПФ – у 20 женщин (40%), мужской фактор – у 17 (34%), сочетание факторов – у 13 женщин (26%). Из 52 пациенток со II стадией аденомиоза достоверные причины были обнаружены у 17 женщин (32,7%), в остальных случаях установлены «эндометриоз-ассоциированное бесплодие» (42,3%) и «бесплодие неясного генеза» (25%). Из 26 пациенток с III стадией аденомиоза достоверные причины бесплодия выявлены у 4 женщин (15,4%), у

остальных установлены «эндометриоз – ассоциированные формы» (53,8%) и «бесплодие неясного генеза (30,8%)».

Сопоставляя полученные сведения с результатами исследования рецептивности эндометрия, мы пришли к выводу, что I (легкая) стадия распространения аденомиоза, выявленная с использованием эхографической семиотики, не является причиной бесплодия и снижения результативности программ ЭКО. Вместе с тем II и III стадии распространения аденомиоза следует рассматривать как сочетание факторов бесплодия: «выявленный фактор» бесплодия в сочетании с «маточным фактором». При отсутствии других факторов бесплодие у женщин со II и III стадиями аденомиоза следует расценивать как обусловленное «маточным фактором», которое требует гормональной терапии, предшествующей программе ЭКО.

Полученные нами данные соответствовали той дискуссии, которая широко представлена в литературе [1, 4, 30, 55, 71, 112, 134]. Ряд авторов не рассматривает аденомиоз, особенно при его начальных проявлениях, в качестве причины нарушения репродуктивной функции и продолжает поиск маркеров-предикторов, определяющих нарушение рецептивности эндометрия при аденомиозе. В проведенной нами работе показано, что при начальных формах аденомиоза рецептивность эндометрия не нарушается, хотя это было установлено при использовании определенных, скорее всего, ограниченных методов исследования. Тем не менее в клинической интерпретации мы не считаем, что есть весомые основания принимать аденомиоз начальных стадий за заболевание, способное приводить к бесплодию и влиять на результативность программ ЭКО. По всей видимости, в этих ситуациях показано динамическое изучение состояния матки у пациентки.

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 ( $R=-0,657$   $p<0,001$ ).

Нами предпринята попытка выяснить, можно ли неинвазивными методами, а именно при трансвагинальной оценке эндометрия, определить состояние его рецептивности. С этой целью был проведен сравнительный анализ сопоставления эхографических признаков, характеризующих эндометриоз с основными иммуногистохимическими параметрами рецептивности эндометрия. Было показано, что нерцептивный эндометрий имеет сильную корреляцию с ультразвуковыми критериями при аденомиозе III стадии распространения, умеренную при аденомиозе II стадии распространения и её отсутствие при аденомиозе I стадии распространения. Последнее аргументирует необходимость рассматривать начальные проявления процесса не как заболевание и, следовательно, ставит под сомнение необходимость его лечения.

Вопрос о влиянии эндометриоза и механизмах его воздействия на формирование бесплодия до сих пор является дискуссионным. В отсутствии выраженных анатомических изменений органов малого таза большинство исследователей не находят объяснений влиянию малых форм НГЭ или даже эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ) на бесплодие [4, 112]. Недаром сочетание бесплодия и эндометриоза рассматривают в качестве «эндометриоз-ассоциированного», а некоторые специалисты при обнаружении эндометриоидных гетеротопий в малом тазу классифицируют его как бесплодие «неясного генеза» [5, 11, 80].

Кроме того, ряд исследователей придерживается точки зрения, что малые формы НГЭ, ЭКЯ и аденомиоз являются самостоятельными, не имеющими общность формирования патологического процесса [120].

К еще более неопределенным относится вопрос о влиянии аденомиоза на процессы имплантации, связанное с этим бесплодие и неудачи ЭКО. Мнения специалистов по этим аспектам полярно различаются. Часть из них считает, что наличие аденомиоза I-II стадии распространения никак не сказывается на частоте наступления спонтанной беременности и эффективности программ ЭКО [111, 127]. Другие уверены в обратном и расценивают аденомиоз как маточный фактор, неблагоприятно сказывающийся на исходах программ ЭКО [27, 119, 135, 139, 149].

Вопрос необходимости проведения лечения женщинам с аденомиозом, вида и длительности этого лечения также является крайне спорным. Одни специалисты не видят целесообразности в проведении какой-либо терапии, другие отмечают её необходимость, назначая аналоги аГнРГ и другие лекарственные препараты на длительный срок [67, 143, 149].

Учитывая отрицательные результаты неоднократных попыток ЭКО у исследуемой группы пациенток, наличие аденомиоза, установленные визуальные признаки дефектов эндометрия и нарушение его имплантационных свойств, мы решили провести лечение пациенток, произвольно разделив их на 3 подгруппы. А – 38 женщин, получивших 3 инъекции аГнРГ; В – 45 пациенток – КОК, содержащие Этинилэстрадиол 30 мг и Диеноргест 2мг; С – 45 женщин, получавших Диеноргест 2 мг. Лечение проводилось в непрерывном режиме в течение 3-х месяцев. Анализ клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациенток подтвердил идентичность подгрупп 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 вида препарата. Так, при использовании аГнРГ на первый план выступали и нарастали с длительностью

лечения вегетативные и метаболические расстройства, при приеме КОК и Диеностега – дисфункциональные менструальные нарушения в виде АМК, которые прекращались к концу 2-го и/или началу 3-го месяца лечения.

Анализ эхографической картины матки, проводимый ежемесячно, показал, что терапевтический эффект при назначении аГнРГ у больных с аденомиозом I-II стадии распространения был достигнут через 1 месяц лечения, когда толщина стенок матки уменьшилась практически до нормативной и сохранялась неизменной, несмотря на продолжающееся введение препарата последующие 2 месяца. У пациенток с III стадией аденомиоза терапевтический эффект был достигнут лишь через 3 месяца лечения, когда толщина стенок матки приблизилась к нормативным значениям.

Лечебное воздействие КОК у женщин с аденомиозом I –II стадии проявлялось уже на первом и втором месяце приема препарата. К завершению 3-го месяца терапии показатели толщины матки при аденомиозе II стадии достигали практически нормативных величин.

У пациенток, имеющих III стадию аденомиоза, терапевтический эффект КОК оказался неудовлетворительным: лишь к 3-му месяцу лечения передне-задний размер матки уменьшился с  $6,0 \pm 1,2$  см. до  $5,0 \pm 1,0$  см., в то время как другие признаки аденомиоза сохранились.

Назначение препарата Диеностега привело к уменьшению размеров матки у женщин с I-II стадией аденомиоза уже после первого и второго месяцев лечения. Вместе с тем у пациенток с аденомиозом III стадии распространения и после 3-х месяцев приема препарата терапевтический эффект достигнут не был.

Полученные данные позволили предположить, что лечение КОК и Диеностега оправдано при наличии аденомиоза II стадии, так как к концу 3-го месяца лечения матка достигла нормативных размеров, побочные явления в виде АМК купировались, а эндокринно-метаболические нарушения отсутствовали.

Использование указанного вида лечения у женщин с III стадией не привело к улучшению ситуации через 3 месяца приема препарата, что подтверждает необходимость более длительной терапии. Вместе с тем прием аГнРГ оказался более эффективным при лечении аденомиоза III стадии, когда к 3-му месяцу лечения была достигнута положительная лечебная эффективность.

Вопрос необходимости лечения I стадии распространения аденомиоза продолжает оставаться неоднозначным. Как было показано выше, при обследовании пациенток с начальными проявлениями аденомиоза не было выявлено значимых различий в состоянии матки и рецептивности эндометрия по сравнению с контрольной группой.

Анализируя полученные данные, мы сделали выводы о том, что при начальных формах аденомиоза нецелесообразно использовать аГнРГ. Назначать КОК или Диеноргест на 3 месяца – этот вопрос врач должен решать самостоятельно, учитывая временной фактор откладывания программы ЭКО и особенно то, что показания к лечению весьма относительны. Мы считаем, что необходимость в проведении какого-то предварительного лечения при аденомиозе I стадии распространения отсутствует.

При наличии аденомиоза II стадии распространения целесообразно применять КОК или Диеноргест. Указанные виды лечения безопасны и эффективны, так как ко 2-3-му месяцу приема препаратов неблагоприятные эффекты купируются, а терапевтическое воздействие становится явным. Причем назначение Диеноргеста продемонстрировало отчетливый терапевтический эффект и меньшее число осложнений.

При аденомиозе III стадии распространения указанные виды лечения приводят к выраженному терапевтическому эффекту. В этой связи препаратом выбора могут быть аГнРГ, продемонстрировавшие хороший терапевтический эффект, достигаемый через 3 месяца лечения. Тем не менее существует опасность выраженной и длительной десенситизации органов репродуктивной системы, что затрудняет последующее проведение программы ЭКО.

Указанные ситуации были зарегистрированы и в проведенном нами исследовании. Так, после окончания лечения у подавляющего большинства пациенток, принимавших КОК и Диенгест, менструальный цикл восстановился через 1-1,5 месяца (97%), тогда как после отмены аГнРГ его восстановление через 1,5 месяца произошло лишь у 42% больных. У 21% женщин, принимавших аГнРГ, восстановление овуляторного менструального цикла произошло через 4-6 месяцев после окончания лечения. Эти данные могут свидетельствовать о возможном снижении функционального резерва яичников, что неблагоприятно отражается на результатах программы ЭКО. В этой связи мы считаем необходимым исследовать овариальный резерв пациенток перед назначением аГнРГ и использовать этот вид лечения только у женщин, имеющих неизменные и высокие показатели овариального резерва. При исходно сниженной функции яичников целесообразно назначать Диенгест в более длительном режиме – до 6 месяцев.

При сравнении результатов контрольной гистероскопии с исходными данными положительный эффект лечения был зарегистрирован у 100% женщин с аденомиозом I стадии и у 76,9% со II-ой. У женщин с III стадией аденомиозного процесса терапевтический эффект был достигнут в 50% случаев лишь при использовании аГнРГ. Эффективность лечения была оценена по результатам трансвагинальной эхографии и гистероскопии, то есть на основании визуализации матки и ее полости.

Вместе с тем решающее значение, с нашей точки зрения, могло иметь иммуногистохимическое исследование рецептивности эндометрия. Следует отметить, что нами не проводилось повторное исследование пациенткам, имеющим I стадию аденомиоза, так как при исходном обследовании у указанного контингента пациенток не было зафиксировано достоверных различий показателей с контрольной группой. Результаты контрольной оценки рецептивности эндометрия оказались предсказуемыми.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют об улучшении рецептивных свойств эндометрия после проведения всех видов лечения. При

аденомиозе II стадии показатели экспрессии маркеров рецептивности после завершения лечения практически не отличались от таковых в контроле, тогда как при III стадии распространения аденомиоза они улучшались, но не достигали уровня контроля. Оставались отличными от контрольных ключевые показатели, такие как соотношение экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрадиолу в сторону преобладания локальной гиперэстрогении и снижения количества пиноподий. Возможно, более длительное лечение способно нормализовать показатели рецептивности эндометрия.

Обсуждая вопрос приоритетности того или иного вида лечения, мы не зарегистрировали достоверных различий между тремя видами препаратов. По основным показателям, отражающим рецептивность эндометрия, были получены следующие данные: при II стадии распространения аденомиоза улучшение зафиксировано у 73,3% по показателю PgR/ER при использовании аГнРГ, у 55,6% – при приеме КОК, у 68,4% – при лечении препаратом Диеногест; показатель LIF 2/200 улучшился 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 распространения аденомиоза улучшение состояния эндометрия было достигнуто по показателю PgR/ER у 62,5% пациенток, принимавших аГнРГ, у 22,2% и 11,1% – использующих КОК и Диеногест. Экспрессия LIF2/200 улучшилась у 50% женщин после лечения аГнРГ, у 22,2% и 22,2% – после приема КОК и Диеногест. Процент пиноподий увеличился 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. Эти результаты являются предсказуемыми и соответствуют аналогичным в исследованиях ряда авторов [103, 105, 120, 135, 149].

В дальнейшем всем пациенткам была проведена программа ЭКО, причем по двум вариантам. В первом стимуляция яичников осуществлялась на

фоне аменореи, до восстановления овуляторного менструального цикла. Лечение проведено у 50 женщин. Во втором – лишь после констатации восстановления регулярного овуляторного менструального цикла и проведения контрольного обследования. В таком режиме лечение проведено у 78 женщин.

Естественно, что перед вступлением в программу было оценено состояние репродуктивной системы пациенток и соблюдение условий, необходимых для стимуляции яичников. Таковыми явились отсутствие фолликулярных кист в яичниках, толщина эндометрия не более 3 мм, уровень  $E_2$ , не превышающий 100 пмоль/л. Указанным критериям соответствовали все пациентки, получившие аГнРГ, 33 пациентки из 45, получивших КОК, и 22 женщины из 45, пролеченных препаратом Диеноргест. Полученные данные показали, что пациентки подгруппы А, получавшие аГнРГ в течение 3-х месяцев, имели выраженную десенситизацию гипоталамо-гипофизарной системы по сравнению с двумя другими подгруппами пациенток, что выражалось низким уровнем половых стероидов и меньшим числом антральных фолликулов в яичниках. Вместе с тем размеры тела матки и толщина эндометрия не различались по группам. Лишь после констатации указанных параметров всем женщинам была начата стимуляция яичников.

При анализе результатов программы ЭКО было обнаружено меньшее число ооцитов и эмбрионов хорошего качества при проведении программы после лечения КОК. Лучшие результаты были получены при назначении препарата Диеноргест и вполне сопоставимы при лечении аГнРГ. При отсутствии достоверных различий в исходных характеристиках пациенток, параметрах фолликуло-генеза, в толщине эндометрия в преовуляторный период и в день переноса эмбрионов можно предположить неблагоприятное воздействие непрерывного назначения КОК на качественные характеристики ооцитов и, соответственно, эмбрионов.

Известно, что история назначения КОК перед проведением стимуляции яичников в программе ЭКО достаточно длительная и противоречивая.

Несколько лет назад господствовало идея полезности использования КОК, что, по мнению специалистов, приводило к формированию полноценного пула антральных фолликулов [59]. Со временем мнение специалистов изменилось на прямо противоположное, когда было показано, что страдает качество ооцитов после назначения КОК [113]. Нашим исследованием была подтверждена вторая точка зрения о худшем качестве получаемых ооцитов, если стимуляция яичников начата сразу же после отмены КОК. Однако, по нашим данным, препарат Диенгест не оказывает неблагоприятного воздействия на качество ооцитов, так же как и предварительное лечение аГнРГ.

Вместе с тем, чтобы добиться аналогичных параметров фолликулогенеза и эмбриогенеза у женщин, применявших аГнРГ, потребовалась большая ежедневная и курсовая доза ГТ, а также более длительное время стимуляции. Указанные различия вполне закономерны и связаны с выраженным угнетением функции репродуктивной системы при лечении аГнРГ. Резюмируя полученные результаты, можно сделать выводы о приоритетности прегравидарной подготовки женщин с аденомиозом препаратом Диенгест.

При анализе частоты наступившей беременности в зависимости от стадии выраженности аденомиозного процесса, оказалось, что показатели частоты наступления беременности при аденомиозе I стадии распространения составили в подгруппе А – 33,3%; в подгруппе В – 27,8%; в подгруппе С – 35,3%, что соответствовало таковым в группе пациенток, не использовавших предварительной гормонотерапии (33,3%).

При аденомиозе II стадии распространения в подгруппе А её показатель составил 26,7%; в подгруппе В – 22,2%; в подгруппе С – 26,3% беременностей на попытку лечения. Контроль – 18,2%.

При аденомиозе III стадии в подгруппе А беременность наступила у 12,5% женщин, в подгруппе В – у 11,1%; в подгруппе С – у 11,1% женщин. Контроль – у 5,6%.

Полученные результаты позволили прийти к заключению о том, что стадия выраженности аденомиозного процесса отражается на эффективности программы ЭКО. Так, при равном числе ооцитов и эмбрионов хорошего качества, частота наступления беременности оказалась в 3 раза выше у женщин, имеющих аденомиоз I - II стадии распространения, по сравнению с таковой у пациенток с III стадией аденомиоза (35,3% и 11-12%). Наличие дефектов пре- и имплантационного эндометрия при выраженном аденомиозе подтверждает достоверно отличающаяся толщина эндометрия в преовуляторном периоде и в день переноса эмбрионов ( $10,8 \pm 1,2$  см и  $6,4 \pm 0,7$  см;  $10,3 \pm 0,8$  см и  $6,0 \pm 1,2$  см соответственно).

Задачей исследования явился вопрос о том, когда же начинать программу ЭКО после завершения 3-х месячного курса предварительного лечения.

Результаты лечения, которое было проведено сразу же после отмены препаратов на фоне десенситизации ГГЯ системы, по частоте наступления беременности оказались вполне удовлетворительными. Однако следует подчеркнуть, что не все пациентки, получавшие КОК и Диенгест, соответствовали критериям, необходимым для начала стимуляции.

У 78 пациенток программа ЭКО была проведена после восстановления менструального цикла и предварительного иммуногистохимического исследования показателей рецептивности эндометрия. Было отмечено, что после окончания приема КОК и Диенгест менструации восстановились через  $32 \pm 8$  и  $34 \pm 5$  дней соответственно, тогда как после использования аГнРГ восстановление менструального цикла произошло через  $43 \pm 12$  дней.

Результаты лечения достоверно не различались между пациентками, вступившими в программу ЭКО сразу же после окончания лечения и после восстановления менструального цикла. Так, частота наступления беременности составила в группе А – 33,3% и 26,1%; в группе В – 27,8% и 17,9%, в группе С – 35,3% и 25,9%, соответственно. При использовании аГнРГ после восстановления менструального цикла были меньшими дозы ГТ,

вводимые ежедневно и на курс лечения, уменьшилось количество дней стимуляции. В группе использовавших КОК несколько увеличилось количество ооцитов и эмбрионов хорошего качества ( $6,8 \pm 1,2$  против  $5,8 \pm 1,2$ ;  $5,0 \pm 0,9$  против  $4,0 \pm 0,9$ ). Однако эти различия не были достоверными.

Обобщая полученные результаты мы посчитали возможным рекомендовать начало программы ЭКО сразу же после окончания приема препаратов в ситуациях, когда есть условия для проведения стимуляции яичников. В противных случаях следует дождаться восстановления менструального цикла, но период ожидания, по нашему мнению, не должен превышать 1-2 месяца во избежание рецидивирования эндометриоидного процесса.

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. Иммуногистохимические исследования состояния рецептивности эндометрия показали нарушение экспрессии маркеров рецептивности при аденомиозе II и III стадии распространения, тогда как при аденомиозе I стадии распространения эндометрий оказался рецептивным практически у всех женщин. Результаты иммуногистохимического исследования показали наличие локальной гиперэстрогении в эндометрии, что, по всей видимости, является ключевой причиной нарушения её свойств. Вместе с тем исследование гормонов в периферической крови не информативно для диагностики аденомиоза.

Была доказана целесообразность лечения аденомиоза 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, тогда как при II и III стадиях распространения процесса выявляются изменения как в структуре матки, так и в рецептивности эндометрия в сторону локальной гиперэстрогении. Все это позволяет рассматривать бесплодие при выраженном аденомиозе как маточную или сочетанную (если есть другие факторы) формы бесплодия, так как ни сам по себе аденомиоз, ни стадия его выраженности не влияют на функциональное состояние яичников. Было показано, что начальная стадия распространения аденомиоза не нуждается в лечении, при II стадии распространения аденомиоза применение препарата Диенгест позволяет добиться нормализации показателей рецептивности эндометрия и повысить эффективность программ ЭКО. Использование КОК при этой стадии заболевания снижает эффективность программ ЭКО за счет худшего качества ооцитов-эмбрионов, хотя показатели рецептивности эндометрия улучшаются. 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 или же Диенгест на длительный период, хотя улучшение показателей рецептивности не приводит к значимому увеличению частоты наступления беременности. Эту форму аденомиоза целесообразно рассматривать как выраженный маточный фактор, что может предполагать использование суррогатной матери при нескольких неудачных попытках ЭКО.

## 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 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 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 УЗ характеристики матки и показатели рецептивности 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 составила 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 сопровождается побочными эффектами. 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% беременностей 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 лечения. 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 СОКРАЩЕНИЙ

- аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона
- АД – артериальное давление
- АМГ – антимюллеров гормон
- АМК – аномальные маточные кровотечения
- антГнРГ – антагонист гонадотропин-рилизинг гормона
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ГГЯ система – гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система
- ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон
- ИКСИ - интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КОК – комбинированные оральные контрацептивы
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ЛНГ-ВМС – система внутриматочных спиралей, высвобождающих левоноргестрел
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НГЭ – наружный генитальный эндометриоз
- П – прогестерон
- ПГТ-а – преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии
- ПЭ – перенос эмбриона
- РНК - рибонуклеиновая кислота
- СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста
- Т4 св – свободный тироксин
- ТПФ – трубно-перитонеальный фактор
- ТТГ – тиреотропный гормон
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- ЭКЯ – эндометриоидные кисты яичников

AUC – статистический показатель, площадь, ограниченная некоторой кривой и осью абсцисс

E<sub>2</sub> – эстрадиол

ERK – сигнальный путь

ESC – изолированные стромальные клетки эндометрия

ER-β – β-рецепторы к эстрогенам

ER – рецепторы к эстрогенам

LIF – лейкемия ингибирующий фактор

LIFR – рецептор лейкемия ингибирующего фактора

M — среднее значение,

Me — медиана,

PgR – рецепторы к прогестерону

Q<sub>25%</sub> – верхний квартиль.

Q<sub>75%</sub> — нижний квартиль.

SD — стандартное отклонение среднего значения.

STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции 3

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Эндометриозы / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков – М., 1998.– 317с.
2. Адамян, Л.В. Клинико-генетические аспекты аденомиоза / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Акушерство и гинекология. – 1999. – с. 38-43.
3. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: Методическое пособие для врачей / Л. В. Адамян, Е.Н. Андреева – М., 2001. – 35 с.
4. Адамян, Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
5. Адамян, Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): клинические рекомендаций по ведению больных / Л.В. Адамян – М., 2015. – 26 с.
6. Аденомиоз. Что изменилось с появлением МКБ-11? / А.И. Давыдов, М.Б. Таирова, Л.М. Михалева, М.Г. Лавиладзе, Р.А. Чилова. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т.20, №2. с.117-124.
7. Баскаков, В.П. Эндометриозидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира – С-Пб: Изд-во Н-Л, 2002. – 452 с.
8. Бурлев, В.А. Ангиогенез в развитии перитонеального эндометриоза (Обзор литературы) / В.А. Бурлев, С.В. Павлович // Проблемы репродукции. – 2003. – Т.2. – с.42-47.
9. Гинекология: национальное руководство / Под редакцией Г. М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 1006 с.
10. Давыдов, А.И. Аденомиоз: новый взгляд на старую проблему. / А.И. Давыдов, В.М. Пашков, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2016. – Т.15, №2. – с. 59-66.

11. Дамиров, М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин / М.М. Дамиров. – М.: Издательство БИНОМ-Пресс, 2010. – 192 с.
12. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288 с.
13. Дополнительные критерии оценки стадий распространения аденомиоза / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Т.Ю. Гаврилова [и др.] // Проблемы репродукции – 2006. – Т.1, №3. – с. 47-52.
14. Ищенко, А.И. Эндометриоз: диагностика и лечение / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 104 с.
15. Клинические рекомендации. Эндометриоз. МКБ 10: N80. 2020 г.
16. Корсак, В. С. Регистр ВРТ Российской Ассоциации Репродукции Человека. Отчет за 2017 год / В. С. Корсак, А. А. Смирнова, О. В. Шурыгина // Проблемы репродукции. – 2019. – Т.25, №6. – с. 9–21.
17. Марченко, Л.А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы). / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // Проблемы репродукции. –2011. –Т.17, №1. –с. 61-66.
18. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / под ред. В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович - М: Медицинское информационное агентство, 2006. - 629 с.
19. Савельева, Г.М. Гистероскопия / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, Л.М. Капшусева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 176 с.
20. Самарин, Д.М. Эндометриоз как патологическая реакция иммунной системы / Д.М. Самарин // Вопр. гинекол. акуш. и перинат. -2005. -№1. – с. 84-87.
21. ЭКО в современных алгоритмах лечения бесплодия при аденомиозе / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, А.А. Попов [и др.] – М.: «Медпресс-информ», 2019 г. – 72 с.

22. Эхография органов малого таза у женщин / В.Н. Демидов, А.И. Гус, Л.В. Адамян [и др.] - Вып.1. Эндометриоз: Пр. пос. – М. ИИФ «Скрипто», – 1997. – 60 с.
23. Adamyan, L.V. Strategies of management of genital endometriosis / L.V. Adamyan // The 18th Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. Vienna. – 2013. – №3. – P.38-43.
24. Adenomyosis: A Clinico-pathological Study / I. Emmanuel, A. Ochigbo, A. Philip [et. al.] // West. Afr. J. Med. – 2019. – Vol.36, №1. – P.88-92.
25. Adenomyosis and its impact on women fertility / E. Garavaglia, S. Audrey, I. Annalisa [et. al.] // Iran. J. Reprod. Med. – 2015. – Vol.13, №6. – P.327-336.
26. Adenomyosis and reproduction / G. Leyendecker, G. Kunz, S. Kissler [et. al.] // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2006. – Vol.20, №4. – P.523–546.
27. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes / A. Maheshwari, S. Gurunath, F. Farah [et. al.] // Hum. Reprod. Update – 2012. – Vol.18, №4. – P.374–392.
28. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment / A. Pontis, M. N. D'Alterio, S. Pirarba [et. al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2016. – Vol.32, №9. – P.696-700.
29. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation / J. A. Martinez-Conejero, M. Morgan, M. Montesinos [et. al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol.96, №4. – P.943-950.
30. Adenomyosis: fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review / L. Buggio, E. Monti, U. Gattei [et. al.] // Minerva Ginecol. – 2018. – Vol.70, №3. – P.295-302.
31. Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging / G. Kunz, D. Beil, P. Huppert [et. al.] // Hum. Reprod. – 2005. – Vol.20, №8. – P.2309-2316.
32. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility / B.F. Barrier, M. J. Malinowski, E. J. Dick [et. al.] // Fertil. Steril. – 2004. – Vol.82, №3. – P.1091–1094.

33. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis / J. Zhai, S. Vannuccini, F. Petraglia [et. al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2020. – Vol.38, №2-03. – P.129-143.
34. Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles / M. Bourdon, J. Oliveira, L. Marcellin [et. al.] // *Hum. Reprod.* – 2021. – Vol.36, №2 – P.349-357.
35. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF / R. Salim, S. Riris, W. Saab [et. al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – Vol.25, №3. – P.273-277.
36. Aleksandrovykh, V. Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis / V. Aleksandrovykh, P. Basta, K. Gil // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2019. – Vol.28, №6. – P.839-846.
37. Analysis of the etiologies of female infertility in Yunnan minority areas / F. Zhang, Q. Feng, L. Yang [et. al.] // *BMC Womens Health.* – 2021. – Vol.21, №1. – P.88.
38. Anger, D.L. The link between environmental toxicant exposure and endometriosis / D. L. Anger, W. G. Foster // *Frontiers in Bioscience.* – 2008. – Vol.13, №4. – P.1578–1593.
39. Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyotic lesions and in the corresponding eutopic endometrium / Y. Matsumoto, T. Iwasaka, F. Yamasaki [et. al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol.94, №1. – P.71–77.
40. Apoptosis in endometriosis / A. Agic, S. Djalali, K. Diedrich [et. al.] // *Gynecologic and Obstetric Investigation.* – 2009. – Vol.68, №4. – P.217–223.
41. Badawy, 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 Obste. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol.9, №4. – P.489–495.
42. Batt, R. Mullerianosis: for developmental (embryonic) Mullerian diseases / R. Batt, J. Yeh // *Reprod. Sci.* – 2013. – Vol.20, №9. – P.1030-1037.

43. Benagiano, G. Adenomyosis and Endometriosis Have a Common Origin / G. Benagiano, I. Brosens // *J. Obstet. Gynecol. India.* – 2011. – Vol.61, №2. – P.146-152.
44. Benagiano, G. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update / G. Benagiano, M. Habiba, I. Brosens // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol.98, №3. – P.572–579.
45. Benagiano, G. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis / G. Benagiano, I. Brosens, M. Habiba // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol.20, №3. – P.386-402.
46. Benagiano, G. Adenomyosis: a life-cycle approach / G. Benagiano, I. Brosens, M. Habib // *Reprod. Biomed. Online.* – 2015. – Vol.30, №3. – P.220-232.
47. Bergeron, C. Pathology and physiology of adenomyosis / C. Bergeron, F. Amant, A. Ferenczy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol.20, №4. – P.511–521.
48. Berkley, K.J. The pains of endometriosis / K. J. Berkley, A. J. Rapkin, R.E. Papka // *Science.* – 2005. – Vol.308, №5728. – P.1587-1589.
49. Bulun, S. Endometriosis / S. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.360, №4. – P.268-279
50. Campbell, S. Ultrasound Evaluation in Female Infertility: Part 2, the Uterus and Implantation of the Embryo / S. Campbell // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2019. – Vol.46, №4. – P.697-713.
51. Campo, S. Adenomyosis and infertility / S. Campo, V. Campo, G. Benagiano // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – Vol.24, №1. – P.35–46.
52. Carmona, A. Environmental influences on the development of endometriosis / F. Carmona, A. Martinez-Zamora, B. Bassols // *Journal of Endometriosis.* – 2013. – Vol.5, №2. – P.49-61.
53. Causes of endometriosis and prevalent infertility in patients undergoing laparoscopy without achieving pregnancy / R. DE Oliveira, F. Adami, F. A. Mafra [et. al.] // *Minerva Ginecol.* – 2016. – Vol.68, №3. – P.250-258.

54. Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis / S. Cho, A. Nam, H. Kim [et. al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol.198, №4. – P.373.
55. Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan / H. Tamura [et al.] // *Reprod. Med. Biol.* – 2017. – Vol.16, №3. – P.276-282.
56. Coccia, M.E. Ultrasonographic staging: a new staging system for deep endometriosis / M. E. Coccia, F. Rizzello // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011. - Vol.1221, №1. – P.61-69.
57. Convex lens resection of adenomyosis with laparoscopic adenomyomectomy in our hospital / Y. Ota, T. Hada, T. Natsuura [et. al.] // *J. Jpn. Soc. Endometriosis.* – 2008. – Vol.29 – P.85-90.
58. Costello, M.F. The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection treatment outcome / M. F. Costello, K. Lindsay, G. McNally // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol.158, №2. – P.229-234.
59. Cycle scheduling with oral contraceptive pills in the GnRH antagonist protocol vs the long protocol: A randomized, controlled trial / J. A. Garcia-Velasco, A. Bermejo, F. Ruiz [et. al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol.96, №3. – P.590–593.
60. Decreased Endometrial Expression of Leukemia Inhibitory Factor Receptor Disrupts the STAT3 Signaling in Adenomyosis During the Implantation Window / C. F. Yen, S. K. Liao, S. J. Huang [et. al.] // *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol.24, №8. – P.1176-1186.
61. Decreased expression of killer cell inhibitory receptors on natural killer cells in eutopic endometrium in women with adenomyosis / J. H. Yang, M. J. Chen, H. F. Chen [et. al.] // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol.19, №9. – P.1974–1978.
62. Defective myometrial spiral artery remodeling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis / I. Brosens, R. Pijnenborg, G. Benagiano // *Placenta.* – 2013. – Vol. 34, №2. – P. 100-105.

63. Determining the Molecular Background of Endometrial Receptivity in Adenomyosis / E. Prasnikař, T. Kunej, J. Knez [et. al.] // *Biomolecules* – 2020. – Vol.10, №9. – P.1311.
64. Dhesi, A. Endometriosis: a role of stem cells. / A. Dhesi, S. Morelli // *Womens Health (Lond. Engl.)* – 2015. – Vol.11(1) – P.35-49.
65. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach / C. Chapron, S. Vannuccini, P. Santulli [et. al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2020. – Vol.26, №3. – P.392-411.
66. Di Donato, N. How to evaluate adenomyosis in patients affected by endometriosis? / N. Di Donato, R. Seracchioli // *Minim. Invasive. Surg.* – 2014. – Vol.2014. – P.507230.
67. Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients / S. Sharma, S. Bathwal, N. Agarwal [et. al.] // *Prod. Biomed. Online.* – 2019. – Vol.38, №1. – P.13-21.
68. Donnez, J. Introduction: Uterine adenomyosis, another enigmatic disease of our time / J. Donnez, O. Donnez, M. M. Dolmans // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol.109, №3. – P.369-370.
69. Dueholm, M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery / M. Dueholm // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017. – Vol.96, №6. – P.715-726.
70. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound / X. Zhang, K. Li, B. Xie [et. al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2014. – Vol.124, №3. – P.207–211.
71. Effect of pretreatment with a levonorgestrel-releasing intrauterine system on IVF and vitrified-warmed embryo transfer outcomes in women with adenomyosis / Z. Liang, M. Yin, M. Ma [et. al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2019. – Vol.39, №1. – P.111-118.
72. Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using double-flap method for diffuse uterine adenomyosis / X. Huang, Q. Huang, S. Chen [et. al.] // *BMC Women's Health.* – 2015. – Vol.15 – P.24.

73. Efficacy of the revised Enzian classification: a retrospective analysis. Does the revised Enzian classification solve the problem of duplicate classification in rASRM and Enzian? / D. Haas [et. al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2013. - Vol.287, №5. – P.941-945.
74. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra / G. Leyendecker, G. Kunz, M. Noe [et. al.] // Hum. Reprod. Update. – 1998. – Vol.4, №5. – P.752–762.
75. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis / M. K. Mehaseb, R. Panchal, A. H. Taylor [et. al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol.95, №7. – P.2228-2235.
76. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance / S. E. Bulun, K. M. Zeitoun, K. Takayama [et. al.] // J. Mol. Endocrinol. – 2000. – Vol.25, №1. – P.35-42.
77. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems / J. Gilabert-Estelles, L. A. Ramon, F. Espana [et. al.] // Hum. Reprod. – 2007. – Vol.22, №8. – P.2120–2127.
78. Experience of Symptoms and Disease Impact in Patients with Adenomyosis / L. M. Nelsen, W. R. Lenderking, R. Pokrzywinski [et. al.] // Lukes Patient – 2018. – Vol.11, №3. – P.319–328.
79. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis / X. J. Tan, J. H. Lang, D. Y. Liu [et. al.] // Fertil. Steril. – 2002. – Vol.78, №1. – P.148-153.
80. Focal adenomyosis is associated with primary infertility / M. Bourdon, P. Santulli, J. Oliveira [et. al.] // Fertil. Steril. – 2020. – Vol.114, №6. – P.1271-1277.
81. Garcia-Velasco, J.A. Is there a link between focal adenomyosis and infertility? / J. A. Garcia-Velasco // Fertil. Steril. – 2020. – Vol.114, №6. – P.1179.
82. Gordts, S. Pathogenesis of deep endometriosis / S. Gordts, P. Koninckx, I. Brosens // Fertil. Steril. – 2017. – Vol.108, №6. – P.872-885.

83. Halvorson, L.M. Eye to the Future in Adenomyosis Research / L. M. Halvorson, L. C. Giudice, E. A. Stewart // *Semin. Reprod. Med.* – 2020. – Vol.38, №02-03. – P.197-200.
84. Haney, A.F. Modern Approaches to Endometriosis / A. F. Haney, Eds E. Thomas, J. Rock – London, 1991. – P.3-19.
85. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome / J. Brosens, H. Verhoeven, R. Campo [et. al.] // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol.19, №2. – P.352–356.
86. Hong SCKC. An update on adenomyosis uteri. *Gynecol Minim Invas Ther.* 2016.;5:106–108. doi: 10.1016/j.gmit.2015.08.003.
87. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic / J. Naftalin, W. Hoo, K. Pateman [et. al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol.27, №12. – P.3432–3439.
88. Hysterosalpingography in endometriosis: performance and interpretation / A. Kilcoyne, A. O'Shea, D. A. Gervais [et. al.] // *Abdom. Radiol. (NY)* – 2020. – Vol.45, №6. – P.1680-1693.
89. Hysterosalpingography in the workup of female infertility: indications, technique and diagnostic findings / A.C. Schankath, N. Fasching, C. Urech-Ruh [et. al.] // *Insights Imaging* – 2012. – Vol.3, №5. – P.475–483.
90. Hysteroscopy and female infertility: a fresh look to a busy corner / G.S. Stamenov, S. G. Vitale, L. Della Corte [et. al.] // *Hum. Fertil. (Camb).* – 2020. – Vol.2 – P.1-29.
91. Iacovides, S. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review / S. Iacovides, A.I. Avidon, F.C. Baker // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol.21, №6 – P.762–778.
92. Igarashi, M. A new therapy for pelvic endometriosis and uterine adenomyosis: local effect of vaginal and intrauterine danazol application / M. Igarashi // *Asia Oceania J. Obstet. Gynaecol.* – 1990. – Vol.16, №1. – P.1–12.

93. Interplay between misplaced mullerian-derived stem cells and peritoneal immune dysregulation in the pathogenesis of endometriosis / A. Lagana, E. Sturlese, G. Retto [et. al.] // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2013. – Vol.2013. ID527041.
94. Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis / K. Nasu, A. Yuge, A. Tsuno [et. al.] // *Histol. Histopathol.* – 2009. – Vol.24, №9. – P.1181-1189.
95. Impact of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Pre-treatment on the Cumulative Live Birth Rate in Infertile Women With Adenomyosis Treated With IVF/ICSI: A Retrospective Cohort Study / M. Chen, L. Luo, Q. Wang [et. al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2020. – Vol.11 – P.318.
96. Kim, J. Adenomyosis: a frequent cause of abnormal uterine bleeding / J. Kim, E. Y. Strawn // *J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol.95, №4. – P.23.
97. 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.
98. 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.
99. Lacheta, J. Uterine adenomyosis: pathogenesis, diagnostics, symptomatology and treatment / J. Lacheta // *Ceska. Gynekol.* – 2019. – Vol.84, №3. – P.240-246.
100. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / J. M. Duffy, K. Arambage, F. S. Correa [et. al.] // *Cochrane. Database. Syst. Rev.* – 2014. – Vol.4
101. Levгур, M. Therapeutic options for adenomyosis: a review / M. Levгур // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2007. – Vol.276, №1. – P.1–15.
102. 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.

103. Lin, J. Gonadotropin-releasing hormone agonists and laparoscopy in the treatment of adenomyosis with infertility / J. Lin, C. Sun, H. Zheng // *Chin. Med. J. (Engl.)* – 2000. – Vol.113, №5. – P.442-445.
104. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis / Z. Niu, Q. Chen, Y. Sun [et. al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – Vol.29, №12. – P.1026-1030.
105. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization for women with endometriosis / H. M. Sallam, J. A. Garcia-Velasco, S. Dias [et. al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – Vol.2006, №1. CD004635.
106. Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Female Infertility / V. Wu, W. Mar, M. P. Milad [et. al.] // *Curr. Probl. Diagn. Radiol* – 2021. – S0363-0188(21)00026-8. doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.11.011.
107. Mahajan, N. Window of Implantation is Significantly Displaced in Patients with Adenomyosis with Previous Implantation Failure as Determined by Endometrial Receptivity Assay / N. Mahajan, S. Kaur, M. R. Alonso // *Hum. Reprod. Sci.* – 2018. – Vol.11, №4. – P.353-358.
108. Molecular Characteristics of the Endometrium in Uterine Adenomyosis and Its Biochemical Microenvironment / C. F. Yen, S. J. Huang, C. L. Lee [et. al.] // *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol.24, №10. – P.1346-1361.
109. Molecular Classification of Endometriosis and Disease Stage Using High-Dimensional Genomic Data / J. S. Tamaresis [et. al.] // *Endocrinology.* – 2014. – Vol.155, №13. – P.4986-4999.
110. Nam, J.H. Pregnancy and symptomatic relief following ultrasound-guided transvaginal radiofrequency ablation in patients with adenomyosis / J. H. Nam // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2020. – Vol.46, №1. – P.124-132.
111. Nelson, J.R. Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist: a case report / J. R. Nelson, L. S. Corson // *Fertil. Steril.* – 1993. – Vol.59, №2. – P.441–443.

112. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis / J. Brown, T. J. Crawford, S. Datta [et. al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol.5, №5. CD001019.
113. Oral contraceptive pretreatment significantly reduces ongoing pregnancy likelihood in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: An updated meta-analysis / G. Griesinger, E. M. Kolibianakis, C. Venetis [et. al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, №6. – P.2382–2384.
114. Osada, H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach / H. Osada // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol.109, №3. – P.406-417.
115. Ovulation suppression for endometriosis / E. Hughes, D. Fedorkow, J. Collins [et. al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol.2007, №3. CD000155.
116. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms / S. Vannuccini, C. Tosti, F. Carmona [et. al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2017. – Vol.35, №5. – P.592-601.
117. Pathology and Pathogenesis of adenomyosis / M.F. Antero, A. Ayhan, J. Segars, I.M. Shin // *Semin. Reprod. Med.* – 2020. – Vol.38, №2-03. – P.108-118.
118. Peric, H. The symptomatology of adenomyosis / H. Peric, I. S. Fraser // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol.20, №4. – P.547–555.
119. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF / L. Benaglia, G. Candotti, E. Papaleo [et. al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol.31, №12. – P.2730-2736.
120. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment / C. W. Park, M. H. Choi, K. M. Yang [et. al.] // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2016. – Vol.43, №3. – P.169-173.
121. Quinn, M. Uterine innervation in adenomyosis / M. Quinn // *J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol.27, №3. – P.287–291.
122. Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Focal and Diffuse Adenomyosis: A Systematic Review / J. Tan, S. Moriarty, O. Taskin [et. al.] // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2018. – Vol.25, №4. – P.608-621.

123. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis / S. Vannuccini, S. Luisi, C. Tosti [et. al.] // *Fertil. Steril.* – 2018. Vol.109, №3. – P.398-405.
124. Rosario, G.X. The Multifaceted Actions of Leukaemia Inhibitory Factor in Mediating Uterine Receptivity and Embryo Implantation / G. X. Rosario // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol.75, №3. – P.246-255.
125. Salamansen, L.A. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation / L. A. Salamansen, N. J. Hannan, E. Dimitriadis // *Semin. Reprod. Med.* – 2007. – Vol.25, №6. – P.437-444.
126. Sasson, I. Stem cells and pathogenesis of endometriosis / I. Sasson, H. Taylor // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2008. – Vol.1127, №1. – P.106-115.
127. Silva, P.D. Live birth after treatment of severe adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist / P. D. Silva, H. E. Perkins, W. C. Schauburger // *Fertil. Steril.* – 1994. – Vol.61, №1. – P.171–172.
128. Stanekova, V. The rate of euploid miscarriage is increased in the setting of adenomyosis / V. Stanekova, R. J. Woodman, K. Tremellen // *Hum. Reprod. Open.* – 2018. – Vol.2018, №3. – P.1-8.
129. Stratopoulou, C.A. Origin and Pathogenic Mechanisms of Uterine Adenomyosis: What Is Known So Far / C. A. Stratopoulou, J. Donnez, M. M. Dolmans // *Reprod. Sci.* – 2020. Oct 22. doi: 10.1007/s43032-020-00361-w.
130. Stratton, P. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications / P. Stratton, K. J. Berkley // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol.17, №3. – P.327-346.
131. Surgery in adenomyosis/ M. A. Oliveira, C. P. Crispi, L. S. Brollo [et. al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol.297, №3. – P.581-589.
132. Tan, J. A critical review of recent advances in the diagnosis, classification, and management of uterine adenomyosis / J. Tan, P. Yong, M. A. Bedaiwy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol.31, №4. – P.212-221.
133. Taran, F.A. Adenomyosis: epidemiology, risk factors, clinical phenotype and surgical and interventional alternatives to hysterectomy / F. A. Taran, E. A. Stewart,

S. Brucker // Geburtshilfe und Frauenheilkunde. – 2013. – Vol.73, №.9 – P.924–931.

134. The association between adenomyosis and recurrent miscarriage / C. S. Atabekoğlu, Y. E. Şükür, E. Kalafat [et. al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2020. – Vol.250 – P.107-111.

135. The effect of adenomyosis on IVF after long or ultra-long GnRH agonist treatment / X. Hou, J. Xing, H. Shan [et. al.] // Reprod. Biomed. Online – 2020. – Vol.41, №5. – P.845-853.

136. The Effects of Dienogest on Macrophage and Natural Killer Cells in Adenomyosis: A Randomized Controlled Study / S. Prathoomthong, Y. Tingthanatikul, S. Lertvikool [et. al.] // Int. J. Fertil. Steril. – 2018. Vol.11, №4. – P.279-286.

137. The effect of hormones on endometriosis development / C. Parente Barbosa, A. M. Bentes De Souza, B. Bianco [et. al.] // Minerva Ginecologica. – 2011. – Vol.63, №4. – P.375–386.

138. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? / I. Brosens, I. Derwig, J. Brosens, L. [et. al.] // Hum. Reprod. – 2010. – Vol.25, №3. – P.569–574.

139. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer / D. Mavrelou, T. K. Holland, O. O'Donovan [et. al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2017. – Vol.35, №5. – P.549-554.

140. The Oxford endometriosis gene study / S. Kennedy, M. Moen, H. Mardon [et. al.] // Int. J. Gyn. and Obstet. – 1994. – Vol.46, №2. – P.114-114.

141. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology / M. Bazot, A. Cortez, E. Darai [et. al.] // Hum. Reprod. – 2001. – Vol.16, №11. – P.2427-2433.

142. Use oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes / D. de Ziegler, V. Gayet, F. X. Aubriot [et. al.] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol.94, №7. – P.2796-2799.

143. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, D. Consonni, D. Dridi, B. Bracco // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol.29, №5. – P.964–977.
144. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium / M. K. Mehaseb, S. C. Bell, J. H. Pringle [et. al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol.93, №7. – P.2130–2136.
145. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility / G. Leyendecker, G. Kunz, L. Wildt [et. al.] // *Hum. Reprod.* – 1996. – Vol.11, №7. – P.1542–1551.
146. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis / G. Leyendecker, G. Kunz, M. Herbertz [et. al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2004. – Vol.1034, №1. – P.338–355.
147. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle Effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin / G. Kunz, M. Noe, M. Herbertz [et. al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 1998. – Vol.4, №5. – P.647–654.
148. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Available at: <https://icd.who.int/browse11/lm/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f171294592>.
149. Younes, G. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis / G. Younes, T. Tulandi // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol.108, №3. – P.483–490.

## Приложение

### Персонализированный алгоритм подготовки пациенток с аденомиозом к программе ЭКО

