

На правах рукописи

ХАБИБУЛЛИНА РЕГИНА НУРИТДИНОВНА

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ В УСЛОВИЯХ
ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.01 - акушерство и гинекология

Уфа – 2018

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

Научный руководитель:

Сахаутдинова Индира Венеровна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Сонова Марина Мусабиевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии.

Герасимов Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится _____ 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, <http://www.bashgmu.ru/dissertatsii/>

Автореферат разослан « _____ » 2018 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н.

Валеев Марат Мазгарович

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Эндометриоидные кисты яичников наиболее часто диагностируемые проявления эндометриоза (Адамян Л.В. и соавт., 2012; Левашова С.А., Хамошина М.Б., 2012; Ширинг А.В., 2013; Третьякова Т.В., 2013; Лапина И.А. и соавт., 2015). По данным Л.В. Адамян распространенность эндометриоидных кист яичников составляет 5-50% женщин репродуктивного возраста. У пациенток с эндометриоидными кистами яичников наблюдается снижение овариального резерва (Kitajima M. и соавт., 2014). Эндометриоидные кисты яичников характеризуются длительным и рецидивирующим течением и требуют повторного оперативного вмешательства. Разнообразие клинической картины, а иногда и бессимптомное течение заболевания, отсутствие единых стандартов интерпретации результатов ультразвукового исследования, отсутствие диагностических подходов в прогнозировании рецидивов затрудняет выбор рационального метода лечения больных с эндометриоидными кистами яичников (Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Зяблова М.Е., 2016).

Хирургическое лечение считается стандартным в лечении эндометриоидных кист яичников и приводит к уменьшению овариального резерва (Матвеев Н.В., Тер-Овакимян А.Э., 2012), который подвергается длительному негативному влиянию, обусловленному воспалительной реакцией, нарушением роста и развития фолликула с последующим нарушением овуляции. Негативное влияние хирургического лечения эндометриоидных кист яичников на овариальный резерв трудно переоценить. Наличие эндометриоидных кист снижает качество ооцитов (Kitajima M. и соавт., 2014). После хирургического лечения отмечается высокий уровень рецидивов, достигающий 12-30% в течение 2-5 лет после операции (Koga K. и соавт., 2013). Повторные операции, повышающие риск развития спаечного процесса, нежелательны на яичнике, так как могут привести к полной потере фертильности (Lee D.-Y. и соавт., 2012). Все эти данные свидетельствуют о важности проведения эффективного противорецидивного медикаментозного

лечения в послеоперационный период.

На первом Европейском конгрессе по эндометриозу в 2012 году в Сиене было доложено, что эндометриоидные кисты яичников до 3 см в диаметре не подлежат хирургическому лечению и при их наличии возможна беременность (Попов А.А. и соавт., 2013). Рост кисты приводит к нарушению кровоснабжения и атрофии коркового слоя, а также к уменьшению антральных фолликулов (Kitajima M. и соавт., 2014). Поэтому гормональное лечение при небольших размерах эндометриоидных кист яичников позволяет сохранить овариальный резерв и фертильность женщины. Медикаментозное лечение эндометриоидных кист яичников может привести к временному уменьшению размера кисты, но не к полному ее исчезновению (Raffi F., Metwally M., Amer S., 2012). Согласно современным руководствам по ведению пациенток с эндометриозом, на первом этапе терапии используют эстроген-гестаген содержащие препараты и прогестины. Некоторые исследователи полагают, что приём КОК может способствовать выживанию клеток эндометрия, попавших ретроградным путем через маточные трубы на брюшину с менструальной кровью и поддерживать патологический процесс (Vercellini P. и соавт., 2011). Прогестины, согласно некоторым данным позволяют устранить симптомы боли и осуществить регресс уже имеющихся очагов заболевания, предотвратить развитие новых поражений. Прогестины обладают центральным воздействием, блокируя гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и уменьшая секрецию эстрогенов яичниками; оказывая непосредственное влияние на эндометриоидные очаги, вызывая дифференциацию стромальных клеток (децидуализацию) и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, что, в конечном счете, приводит к атрофии эндометрия при использовании их в непрерывном режиме. На локальном уровне прогестины препятствуют адгезии, имплантации и росту эндометриоидных клеток, попавших с менструальной кровью на брюшину малого таза, благодаря подавлению синтеза матриксных металлопротеиназ (ММП-3), противовоспалительному и антиангиогенному влиянию. В последнее время при лечении данной патологии используют

препарат диеногест. В многочисленных клинических исследованиях показано, что диеногест в минимальной дозе (2 мг/сут) эффективно купирует боль, связанную с эндометриозом, включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную тазовую боль. Размеры эндометриоидных кист существенно уменьшались уже в первые месяцы лечения диеногестом, однако, после прекращения лечения отмечалось некоторое их увеличение. Так средний размер кист в области максимального диаметра снижался и уже к 3-му месяцу лечения и составлял примерно 70% (69,8%), а к 15 месяцу — примерно 30% (31,3%) от первоначальной величины (Sugimoto K. и соавт., 2015).

Этиология и патогенез эндометриоидных кист яичников продолжают оставаться предметом научных исследований и дискуссий (Геркулов Д.А., 2015). Это влечет за собой отсутствие единой тактики ведения женщин репродуктивного периода с данной нозологией. Терапия должна купировать боль, регрессировать эндометриоидные поражения даже при тяжелых формах заболевания и сохранять фертильность (Rocha A.L. и соавт., 2012).

По данным Л.В. Адамян возобновление болей через 7 месяцев встречается у 18,1%, и через 18 месяцев — у 54,6%. Около 14% пациенток с эндометриозом оперируются повторно, и ни один из видов лечения (хирургический с полным удалением очага, массивное гормональное лечение) не оказывает достаточного клинического эффекта (Красильникова Л.В. и соавт., 2014).

Ни один препарат не устраняет морфологический субстрат эндометриоза, оказывая только временное влияние на его биологическую активность (Щукина Н.А., Буянова С.Н., 2014).

Поэтому изучение оптимальной тактики ведения женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников является актуальной и важной задачей современной гинекологии. Правильная тактика ведения пациенток с данным заболеванием позволит предупредить возможные рецидивы данного заболевания и сохранить их репродуктивную функцию.

Цель исследования. Совершенствование тактики ведения и улучшения

результатов лечения женщин репродуктивного возраста с эндометриозными кистами яичников менее 3 см в условиях женской консультации.

Задачи исследования:

1. Оценить функциональное состояние яичников у женщин с ЭКЯ на основании УЗ-критериев и биохимических маркеров овариального резерва.

2. Выявить предикторы эффективности лечения на основании полученных данных ультразвукового исследования и доплерометрии сосудов яичника.

3. Оценить эффективность различных протоколов лечения женщин с ЭКЯ на выраженность клинических проявлений, функциональное состояние яичников и восстановление фертильной функции.

4. На основании полученных данных разработать и внедрить алгоритм ведения женщин с ЭКЯ и бесплодием в условиях женской консультации.

Научная новизна исследования. Впервые определены предикторы эффективности проводимой терапии на основании анализа ультразвукового исследования и доплерометрии сосудов яичника у пациенток репродуктивного возраста с ЭКЯ.

Представлена сравнительная оценка функционального состояния пораженного эндометриозом и контралатерального яичников до и после применения гормонального и комбинированного лечения.

Изучена взаимосвязь функциональной активности пораженного эндометриозом яичника в зависимости от размеров, формы и структуры ЭКЯ.

Впервые оптимизирован алгоритм ведения женщин репродуктивного возраста с ЭКЯ с учетом результатов анкетирования (ВАШ) и комплексной оценки состояния овариального резерва в условиях женской консультации.

Практическая значимость. Внедрение в амбулаторно-поликлиническую практику алгоритма диагностики и лечения ЭКЯ у женщин репродуктивного периода позволило конкретизировать критерии при выработке персональной тактики ведения пациентки, повысить частоту наступления беременностей и снизить частоту рецидивов ЭКЯ.

Полученные данные имеют большую практическую ценность и могут быть использованы практическими врачами, акушерами–гинекологами амбулаторного звена для улучшения результатов лечения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Эндометриоидные кисты яичников приводят к снижению функциональной активности как пораженного, так и контралатерального яичника, при двухстороннем поражении эти изменения имеют более выраженный характер.

2. Выявление при УЗИ таких признаков ЭКЯ как неправильная форма образования, двойной контур кисты, включений повышенной эхогенности, следует расценивать, как показание к комбинированному лечению независимо от диаметра ЭКЯ.

3. Применение диеногеста в виде монотерапии у женщин с ЭКЯ до 3 см в диаметре и отсутствием УЗ-признаков «давности» патологического процесса и у женщин с ЭКЯ более 3 см в составе сочетанной терапии является высокоэффективным для купирования клинических проявлений и восстановления фертильной функции.

Степень достоверности. Достоверность и обоснованность научных положений определяется достаточным объемом проведенных клинических наблюдений и исследований, современными информативными методами, статистической обработкой полученных результатов. Полнота и глубина собственных клинических наблюдений, адекватная статистическая обработка результатов исследований в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации, на основе полученных результатов исследования.

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики, пакета программ Statistica 8.0. Проверку распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Вилка.

Для описания групп использованы медиана и межквартильный интервал

(интервал между 25- и 75-м процентилями). Дисперсионный анализ проводили с помощью Н-критерия Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений использован Q-критерий Дана. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

При указании в тексте на увеличение или уменьшение того или иного показателя имеются в виду статистически достоверные различия.

Личный вклад автора. Автором было проведено обследование и лечение 164 пациенток репродуктивного возраста. Проведение ультразвуковых исследований, обработка, анализ и оценка полученных результатов, выполнение расчетов, ведение первичной документации, статистическая обработка полученных клинико-инструментальных данных, обсуждение результатов, оформление диссертации и автореферата выполнены автором самостоятельно.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей женских консультаций, гинекологических стационаров, клинических баз кафедр, в процесс обучения студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов на кафедре акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Апробация работы. Наиболее значимые результаты работы доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» с образовательным семинаром «Инновации в акушерстве и гинекологии с позицией доказательной медицины» (Уфа, 2017); на международной научно-практической конференции «Новшества в медицине и фармакологии» (Тюмень, 2016); XV Всемирном конгрессе по репродукции человека (Берлин, 2015); IV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (Казань, 2014); международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы» (Красноярск, 2014); общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2014).

Публикации. Материалы по теме диссертации опубликованы в 9 научных работах, в том числе в 5 статьях ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа содержит 147 страниц текста, 28 таблиц и 53 рисунков. Список литературы включает в себя 245 источников, из них - 123 отечественные и 122 - зарубежные.

Содержание работы

Для выполнения поставленных задач с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО «БГМУ» Минздрава России на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 проведено клиническое исследование, охватившее 164 пациентки за период с 2013 по 2016 год. В зависимости от индивидуально подобранной тактики лечения пациентки были распределены на две группы. В первую группу вошла 71 пациентка с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) размерами до 3 см, которым согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям назначался препарат диеногест в дозе 2 мг (эмпирическое лечение). Вторую группу составили 93 пациентки с ЭКЯ размерами более 3 см, которым было проведено комбинированное двухэтапное лечение. Основными показаниями к проведению лечебно-диагностической лапароскопии были: выраженный болевой синдром, наличие эндометриоидных кист яичников по данным осмотра и УЗИ органов малого таза более 3 см, а также бесплодие в сочетании с поздним репродуктивным возрастом, женщины старше 35 лет.

В результате проведенного лечения у пациенток I группы, получивших консервативное лечение диеногестом (в дозе 2 мг), выявлено уменьшение диаметра ЭКЯ при одностороннем поражении яичников: через 3 месяца – на

45% ($p < 0,00001$) от исходного, а через 6 месяцев – почти на 60% ($p < 0,00001$), через 12 месяцев – более, чем на 70% ($p < 0,00001$). При двухстороннем поражении яичников у пациенток I группы диаметр ЭКЯ в процессе лечения уменьшился через 3 месяца на 50% ($p < 0,00001$) и сохранялся на этом уровне к 6 месяцу ($p = 0,000002$), а через 12 месяцев – на 60% ($p < 0,00001$). То есть большее уменьшение диаметра ЭКЯ отмечено при одностороннем поражении яичников.

При односторонней локализации ЭКЯ наблюдалось уменьшение числа антральных фолликулов в контралатеральном яичнике к 6 месяцу на 25% от исходного ($p < 0,00001$) и сохранялось к 12 месяцу на этом же уровне. В пораженном яичнике выявлено снижение числа АФ также на 25% ($p = 0,0028$) от исходного к 6 месяцу, а к 12 месяцу число АФ уменьшилось на 50% ($p < 0,00001$), что было статистически значимо меньше, чем на 6 месяцев ($p = 0,00005$).

При двухстороннем поражении число антральных фолликулов уменьшилось к 6 месяцу на 25% от исходного и сохранялось на этом уровне к 12 месяцу ($p = 0,0046$) наблюдения.

Оценка гормонального состояния выявила у пациенток I группы снижение уровня АМГ на 25% ($p = 0,0087$) от исходного к 6 месяцу и более чем на 30% - к 12 месяцу ($p = 0,0038$).

В результате проведенного лечения у пациенток I группы беременность наступила: при одностороннем поражении левого яичника – у 15,4% пациенток (у 6 из 39 пациенток), при одностороннем поражении правого яичника – у 5,3% пациенток (у 1 из 19 пациенток), а при двухсторонней локализации ЭКЯ – у 15,4% женщин (у 2 из 13 пациенток).

У всех пациенток I группы, независимо от локализации ЭКЯ, установлено снижение онкомаркера СА-125 на 25% от исходного ($p < 0,00001$), что является не только благоприятным прогностическим признаком, но и свидетельствует о положительном ответе на проводимую терапию.

Также у пациенток I группы отмечено выраженное улучшение клинического состояния, о чем свидетельствует уменьшение тазовой боли на

60% при одностороннем поражении яичников и на 80% - при двухстороннем поражении, дисменореи - в среднем на 60% (независимо от локализации ЭКЯ), диспареунии – на 75% при левостороннем расположении ЭКЯ и на 60% - при правостороннем и двухстороннем поражении яичников.

Полученные результаты свидетельствуют о повышении качества жизни данной группы пациенток.

В результате проведенного лечения у пациенток II группы, получивших комбинированное лечение, при локализации ЭКЯ в одном из яичников, наблюдалось уменьшение числа АФ в контралатеральном яичнике с 7,0 [5,0 – 8,0] до 5,0 [3,0 – 6,0] ($p < 0,00001$), то есть почти на 30% от исходного, а в пораженном – с 3,0 [2,0 – 4,0] до 2,0 [1,0 – 2,0] ($p < 0,00001$), то есть почти на 30% от исходного.

При двухстороннем поражении яичников у пациенток II группы при исходно меньшем числе АФ, отмечено более выраженное снижение числа АФ к окончанию лечения: с 4,0 [3,0 – 5,0] до 2,0 [2,0 – 3,0] ($p < 0,00001$), то есть на 50% от исходного уровня.

Определение уровня АМГ у пациенток II группы выявило его статистически значимое снижение более чем на 40% - через 3 месяца, более, чем на 50% - через 6 месяцев и на 60% - через 12 месяцев.

У всех пациенток II группы, независимо от локализации ЭКЯ, установлено значительное снижение уровня СА-125 – на 60% от исходного значения.

В результате проведенного лечения у пациенток II группы, получивших комбинированное лечение, беременность наступила: при одностороннем поражении левого яичника – у 19,5% пациенток (у 8 из 41 пациентки), при одностороннем поражении правого яичника – у 32,1% пациенток (у 9 из 28 пациенток), а при двухсторонней локализации ЭКЯ – у 16,7% женщин (у 4 из 24 пациенток).

По окончании лечения у пациенток II группы отмечено снижение интенсивности тазовой боли на 80% при правосторонней и двухсторонней

локализации ЭКЯ и на 70% - при поражении левого яичника, дисменореи – на 60% при поражении левого или обоих яичников и на 40% - при локализации ЭКЯ в правом яичнике.

Эти данные свидетельствуют о повышении качества жизни данной группы пациенток на фоне проведенного лечения.

В результате лечения диеногестом у ряда пациенток I и II групп наступила беременность. В I группе беременность наступила при одностороннем поражении левого яичника – у 15,4% (у 6 из 39 пациенток), правого яичника – у 5,3% пациенток (у 1 из 19 пациенток), при двухсторонней локализации ЭКЯ – у 15,4% женщин (у 2 из 13 пациенток). Во II группе беременность наступила при одностороннем поражении левого яичника – у 19,5% (у 8 из 41 пациентки) пациенток, правого яичника – у 32,1% пациенток (у 9 из 28 пациенток), а при двухсторонней локализации ЭКЯ – у 16,7% женщин (у 4 из 24 пациенток).

Сравнительный анализ изученных показателей у пациенток, забеременевших в период наблюдения, и пациенток, у которых не наступила беременность в указанные сроки, позволил выявить ряд особенностей.

Так, уровень АМГ к окончанию срока наблюдения у пациенток, у которых наступила беременность, был на 20% выше аналогичного показателя у сравниваемой группы пациенток (различия статистически незначимы). При этом у забеременевших пациенток АМГ не снижался к 12 месяцу наблюдения по отношению к исходному.

Изучение динамики размеров ЭКЯ в группе пациенток, получивших консервативное лечение, у забеременевших пациенток выявлено более быстрое уменьшение диаметра ЭКЯ по сравнению с динамикой диаметра ЭКЯ пациенток, у которых к окончанию срока наблюдения беременность не наступила, т.е. на 6 месяц наблюдения диаметр ЭКЯ у забеременевших пациенток был практически в 2 раза меньше, чем у незабеременевших в аналогичные сроки наблюдения.

У пациенток I группы с односторонним поражением яичников выявлено

то, что у забеременевших пациенток изначально число АФ в контралатеральном яичнике было несколько большим (на 18% - различия недостоверны), через 6 месяцев превышая аналогичный показатель в группе сравнения на 25%, а через 12 месяцев – на 12,5%. При этом у незабеременевших пациенток снижение числа АФ в контралатеральном яичнике носило статистически достоверный характер, в то время как у забеременевших пациенток число АФ к 12 месяцу снизилось до 87,50%, и не отличалось от исходных показателей.

Динамика числа АФ в пораженном яичнике при односторонней локализации ЭКЯ не выявила существенных различий, кроме того, что к 12 месяцу число АФ у забеременевших пациенток превышало аналогичный показатель в группе сравнения на 25%, не отличаясь достоверно от исходного количества ($p=0,9107$).

Изучение стромального кровотока при одностороннем поражении выявило, что у пациенток, у которых наступила беременность, наблюдался лучший кровоток, о чем свидетельствовал низкий ИР в строме яичников при всех сроках наблюдения (различия носили статистически достоверный характер).

Особо следует отметить, что у забеременевших пациенток I группы при одностороннем поражении яичников к окончанию лечения отмечалось статистически значимое снижение ИР, как в маточной артерии, так и в воротах яичника, что свидетельствует о значимом улучшении овариального кровотока. Напротив, у пациенток, у которых беременность не наступила, аналогичные показатели не отличались от исходных, т.е. улучшения овариального кровотока не отмечалось.

Также у пациенток I группы при односторонней локализации ЭКЯ, у которых не наступила беременность, не наблюдалось улучшения кровотока в стенке кисты яичника, о чем свидетельствовало полное отсутствие динамики ИР. У забеременевших пациенток с односторонним поражением яичников к окончанию лечения отмечено достоверное снижение ИР (почти на 40% по сравнению с аналогичным показателем в сравниваемой группе, $p=0,0040$) при исходно более низком ИР ($p=0,00054$).

При двухстороннем поражении яичников отмечено, что у

забеременевших пациенток диаметр ЭКЯ изначально был меньше на 30% соответствующего показателя сравниваемой группы. Более того, на 3 и 6 месяцев наблюдения у пациенток с наступившей беременностью диаметр ЭКЯ был в 2 раза меньше, чем у незабеременевших пациенток, что свидетельствует о лучшем ответе на проводимую терапию. К 12 месяцу у пациенток сравниваемой группы диаметр ЭКЯ снизился до 35% от исходного, в то время как у забеременевших пациенток практически не определялся ($0,01 [0,01 - 0,01]$, $p_1=0,000003$).

У забеременевших пациенток I группы с двухсторонним ЭКЯ, на всех сроках наблюдения не отмечалось достоверных отличий от аналогичного показателя женщин, не забеременевших к окончанию срока наблюдения. Однако важно подчеркнуть, что на 12 месяцев наблюдения количество ЧАФ у забеременевших пациенток не отличалось от исходных значений, в то время как у незабеременевших пациенток, количество ЧАФ на 12 месяцев наблюдения достоверно снижалось по отношению к исходным показателям. При этом исходно количество ЧАФ у забеременевших пациенток было ниже аналогичного показателя у остальных пациенток, а к 12 месяцу показатели ЧАФ выравнивались.

Изучение стромального кровотока в яичниках при их двухстороннем поражении выявило, что изначально у пациенток с наступившей беременностью наблюдалось лучшее кровоснабжение. Об этом свидетельствовали изначально более низкие (на 20%) показатели ИР в разные фазы менструального цикла, а к окончанию срока лечения показатели различались почти на 40% и были статистически значимыми.

Также у пациенток, у которых не наступила беременность, о нарушении интраовариального кровотока свидетельствовало отсутствие снижения индекса резистентности в разные фазы менструального цикла в отличие от забеременевших пациенток, у которых наблюдались фазовые изменения ИР.

Установлено, что при двухстороннем поражении яичников, как и при одностороннем их поражении, имело место нарушение овариального кровотока

в маточной артерии и воротах яичников, о чем свидетельствовали высокие показатели ИР.

Более того, к окончанию лечения у незабеременевших пациенток не наблюдалось снижения изучаемых показателей, что может свидетельствовать о плохом ответе на проведенную терапию. У пациенток, с наступившей беременностью, отмечено снижение ИР на фоне проводимой терапии почти на 20% как в маточной артерии, так и воротах яичника, хотя различия и не имели статистической значимости.

Также у пациенток I группы при двухсторонней локализации ЭКЯ, у которых не наступила беременность, не выявлено улучшения кровотока в стенке кисты яичников, о чем свидетельствовало полное отсутствие динамики ИР. У пациенток с наступившей беременностью выявлен исходно более низкий показатель ИР ($p=0,0452$) и достоверное его снижение к окончанию срока лечения ($p<<0,00001$).

Сравнительный анализ изученных показателей у пациенток II группы, у которых наступила беременность за исследуемый период, и остальными пациентками II группы с соответствующей локализацией ЭКЯ, позволил выявить ряд особенностей у забеременевших пациенток.

Так, уровень АМГ у пациенток с беременностью исходно был выше на 57% аналогичного показателя у остальных пациенток этой группы и к окончанию срока лечения снизился относительно исходного уровня, оставаясь выше почти на 20 % соответствующего показателя у остальных пациенток.

При одностороннем расположении ЭКЯ динамика ЧАФ как в контралатеральном, так и в пораженном яичнике не выявила различий в сравниваемых группах.

Анализ показателей кровотока при одностороннем поражении яичников позволил обнаружить ряд закономерностей.

Стромальный кровоток при одностороннем поражении у забеременевших пациенток был лучше, чем у незабеременевших пациенток, о чем свидетельствует более низкий показатель индекса резистентности в

соответствующие сроки. Так, у забеременевших пациенток ИР был достоверно ниже аналогичных показателей сравниваемой группы как на 5 – 7 день менструального цикла (0,69 [0,58 – 0,76], $p=0,00012$), так и на 20 – 25 день менструального цикла (0,66 [0,48 – 0,75], $p<<0,00001$). При этом в результате проведенного лечения у забеременевших пациенток ИР в строме яичников снизился до 65,48%, т.е. более чем на 20% по сравнению с аналогичным показателем у незабеременевших пациенток.

Изучение овариального кровотока в маточной артерии и воротах яичника при их одностороннем поражении выявило, что изначально у пациенток с наступившей беременностью имело место лучшее кровоснабжение, т.е. соответствующие показатели ИР, как до лечения, так и к окончанию срока лечения, были статистически значимо ниже аналогичных в сравниваемой группе.

При расположении ЭКЯ в левом яичнике динамика ИР в строме яичника в разные сроки цикла обнаружила статистически достоверные отличия: у забеременевших пациенток ИР как на 5 – 7 день менструального цикла, так и на 20 – 25 день менструального цикла и к окончанию лечения был достоверно ниже аналогичных показателей в соответствующие сроки.

Динамика ИР в маточной артерии в исследуемых группах была аналогичной, при этом у забеременевших пациенток к окончанию лечения ИР в маточной артерии был на 10% ниже, чем у сравниваемой группы, хотя различия и не достигали статистической значимости.

Интересно отметить, что ИР в воротах яичника у забеременевших пациенток II группы в начале лечения соответствовал показателю ИР в воротах яичника к окончанию лечения незабеременевших пациенток. После лечения у забеременевших пациенток ИР в воротах яичника был ниже - более, чем на 10% аналогичного показателя у сравниваемой группы.

При правостороннем расположении ЭКЯ не наблюдалось различий в ИР в строме яичника в разные сроки цикла в сравниваемых группах пациенток.

В тоже время, ИР в маточной артерии у забеременевших пациенток, как

исходно, так и к окончанию лечения был достоверно ниже аналогичных показателей у незабеременевших пациенток.

Аналогичная картина наблюдалась и при анализе ИР в воротах яичника у пациенток исследуемых групп.

При двухстороннем поражении яичников динамика ЧАФ в сравниваемых группах пациенток не выявила существенных различий.

Изучение динамики ИР в строме яичников в разные сроки цикла обнаружило статистически достоверные отличия.

Так, у забеременевших пациенток ИР, как в левом яичнике, так и в правом яичнике на 5 - 7 день менструального цикла, на 20 - 25 день менструального цикла и к окончанию лечения был статистически значимо ниже аналогичных показателей незабеременевших пациенток в соответствующие сроки.

Показатель ИР в маточной артерии левого яичника у забеременевших пациенток исходно был достоверно ниже аналогичного показателя пациенток сравниваемой группы и не отличался от ИР в маточной артерии незабеременевших пациенток к окончанию лечения.

В тоже время ИР в маточной артерии правого яичника при двухстороннем поражении у забеременевших пациенток не отличался, как исходно, так и к окончанию лечения от аналогичных показателей у пациенток сравниваемой группы.

При оценке интраовариального кровотока в области ворот левого яичника выявлено, что у пациенток, у которых наступила беременность, исходный ИР соответствовал аналогичному показателю сравниваемой группы на момент окончания лечения, т.е. исходно был ниже, а к окончанию срока лечения снижался более чем на 10% от исходного уровня.

В правом яичнике различий в динамике ИР в воротах яичника в исследуемых группах не обнаружено.

Анализ кровотока в стенке эндометриоидной кисты левого яичника при двухстороннем поражении выявил, что у забеременевших пациенток исходный

показатель ИР в стенке кисты был более, чем на 30% (статистически достоверно) ниже аналогичного показателя у сравниваемой группы пациенток, и, не отличался от показателя ИР в этой группе к окончанию лечения. У пациенток с наступившей беременностью в результате проведенного лечения ИР в стенке кисты снизился до 56,41%.

Овариальный кровоток в стенке кисты правого яичника в результате лечения улучшился в меньшей степени: у забеременевших пациенток изначально был почти на 20% ниже, чем у незабеременевших пациенток, а к окончанию наблюдения – снизился до 69,14%, т.е. более чем на 10% от исходного (различия не имели статистической достоверности).

Таблица 1 - Динамика уровня АМГ у пациенток I и II групп

Сроки определения	I группа				II группа			
	АМГ (нг/мл)	р	АМГ (нг/мл) у пациенток не забеременевших	АМГ (нг/мл) у пациенток забеременевших в период наблюдения	АМГ (нг/мл)	р	АМГ (нг/мл) у пациенток не забеременевших	АМГ (нг/мл) у пациенток забеременевших в период наблюдения
Исходный уровень	3,15 [2,10 – 3,80]	-	3,15 [2,10 – 3,80]	2,80 [1,95 – 3,70] p1=1,0000	2,23 [1,78 – 2,80]	-	2,05 [1,72 – 2,50]	3,22 [2,85 – 3,58] p1=0,7049
3 мес	2,58 [1,90 – 3,30]	p1=0,5627	2,56 [1,99 – 3,10] p1=1,0000	2,72 [1,56 – 3,50] p1=1,0000 p2=1,0000	1,30 [0,90 – 1,90]	p1<<0,0001	1,23 [0,90 – 1,70] p1<<0,00001	1,95 [1,15 – 2,43] p1=1,0000 p3=0,0051
6 мес	2,37 [1,40 – 3,0]	p1=0,0087 p2=0,7906	2,31 [1,30 – 2,90] p1=0,0099 p2=1,0000	2,69 [1,45 – 3,44] p1=1,0000 p3=1,0000	1,10 [0,76 – 1,60]	p1<<0,0001 p2=0,1486	1,10 [0,76 – 1,40] p1=1,0000 p2=1,0000	1,55 [0,85 – 2,10] p1=0,0261
12 мес	2,15 [1,56 – 2,90]	p1=0,0038 p2=0,4907 p3=1,0000	2,31 [1,30 – 2,90] p1=0,0099 p2=1,0000	2,71 [1,98 – 3,36] p1=1,0000	0,90 [0,60 – 1,23]	p1<<0,0001 p2=0,0002 p3=0,1009	0,90 [0,60 – 1,20] p1=1,0000 p3=0,0026	1,25 [0,58 – 1,65] p1=0,00005

p1 – отличие от исходного уровня, p2 – отличие от уровня АМГ на 3 мес, p3 – отличие от уровня АМГ на 6 мес

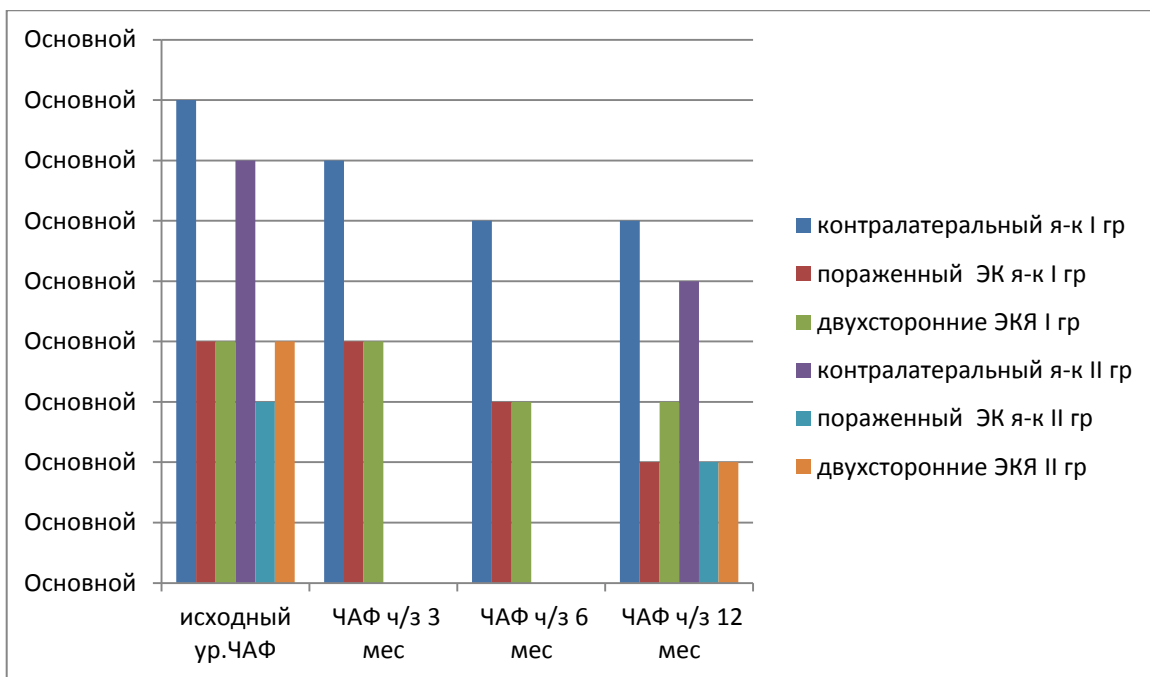


Рисунок 1 - Динамика ЧАФ у пациенток I и II групп

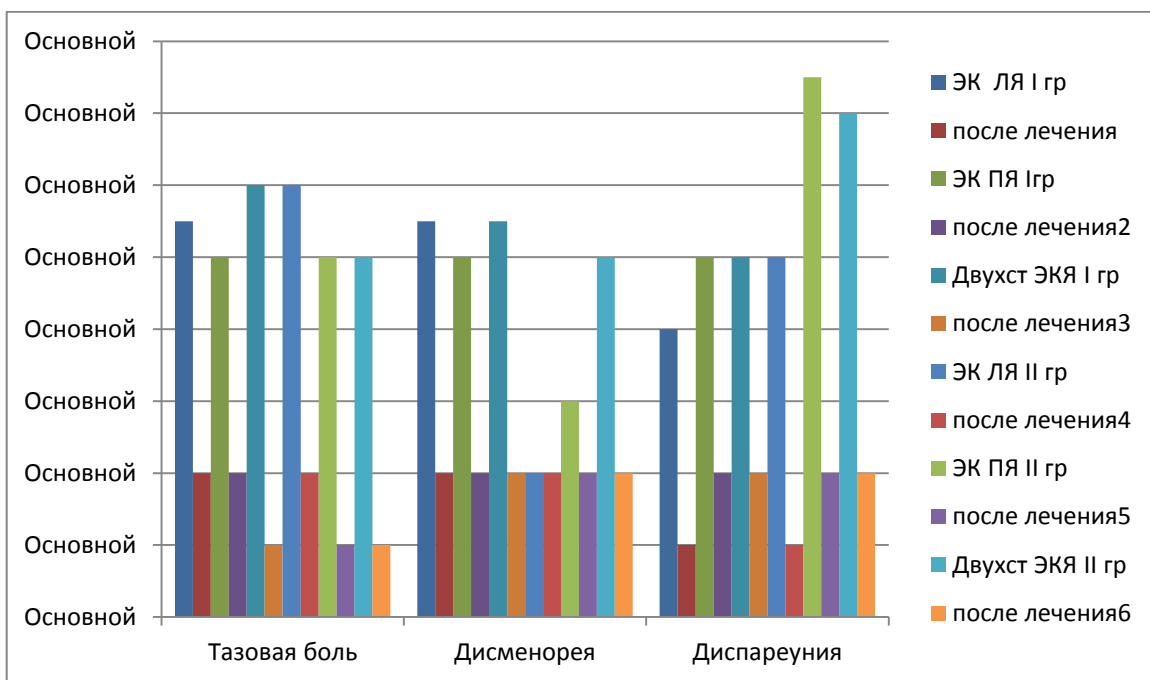


Рисунок 2 - Эффективность (по шкале ВАШ) консервативного и комбинированного лечения у пациенток I и II группы по снижению интенсивности тазовой боли, дисменореи и диспареунии

ВЫВОДЫ:

1. Функциональное состояние яичников характеризуется низкими показателями АМГ и зависит от локализации процесса (двух или одностороннее поражение), размеров образования и наличия ультразвуковых предикторов, подтверждающих давность процесса. Степень выраженности функциональных нарушений напрямую зависит от размеров образования и характеризуется нарушением интраовариального кровотока не только в поражённом (у 78,5% пациенток), но и в контралатеральном (у 27,8% пациенток) яичнике.

2. При выявлении на УЗИ таких признаков как: неправильная форма, двойной контур образования, включение повышенной эхогенности в кисте вне зависимости от размера образования в сочетании с низким уровнем АМГ следует рекомендовать хирургическое лечение с последующим назначением гормональной противорецидивной терапии.

3. Терапия диеногестом при лечении ЭКЯ малых размеров приводит к уменьшению тазовой боли на 60% при одностороннем поражении яичников и на 80% - при двухстороннем поражении, дисменореи - в среднем на 60% (независимо от локализации ЭКЯ), диспареунии – на 75% при левостороннем расположении ЭКЯ и на 60% - при правостороннем и двухстороннем поражении яичников (у 57,4% пациенток).

4. Комбинированная терапия при лечении ЭКЯ больше 3 см в диаметре приводит к снижению интенсивности тазовой боли на 80% при правосторонней и двухсторонней локализации ЭКЯ и на 70% - при поражении левого яичника, дисменореи – на 60% при поражении левого или обоих яичников и на 40% - при локализации ЭКЯ в правом яичнике.

5. Разработанный алгоритм дифференцированных лечебных мероприятий должен включать комплекс современных высокоинформативных диагностических методов, позволяющих оценить функциональное состояние

яичников, что в свою очередь определяет выбор таргетной терапии с учетом планируемой беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обследование пациенток с ЭКЯ должно быть направлено на оценку функционального состояния яичников и специфических УЗВ критериев, определяющих давность процесса.

2. Комплекс высокоинформативных инструментальных методов исследования должен быть основан на проведении УЗИ с ЦДК пораженного и контралатерального яичника с оценкой их функционального состояния и критериев ЭКЯ, включающих определение локализации, размеров и оценку внутренней структуры кисты.

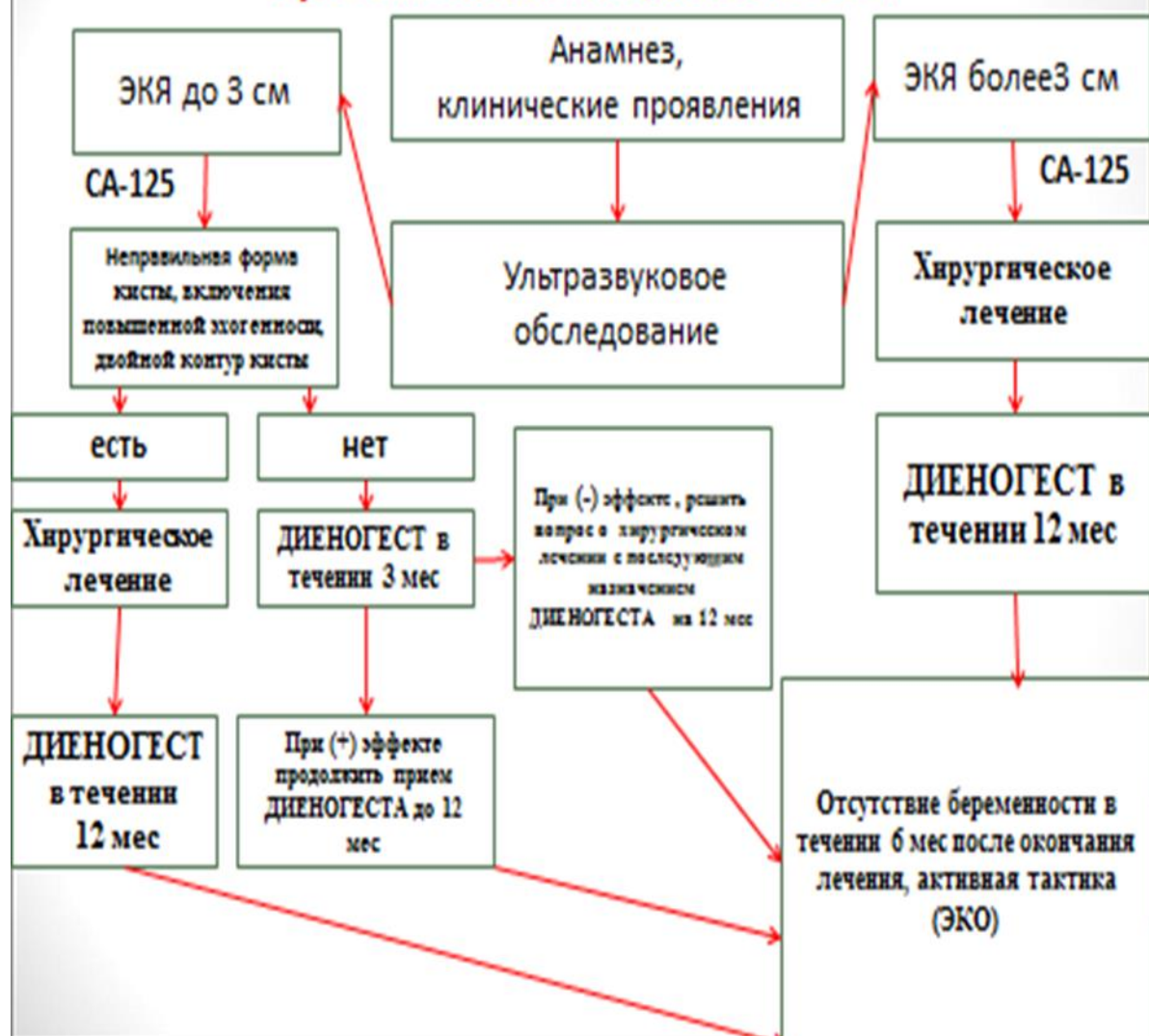
3. Прогностически неблагоприятными предикторами эффективности консервативного лечения ЭКЯ являются следующие эхо-признаки: неправильная форма, двойной контур образования, включение повышенной эхогенности.

4. При выявлении таких признаков в кисте на УЗИ в сочетании с низким уровнем АМГ вне зависимости от размера образования следует рекомендовать хирургическое лечение с последующим назначением гормональной противорецидивной терапии.

5. Динамическая оценка состояния овариального резерва должна проводиться на сроках 3,6 и 12 месяцев для своевременного пересмотра тактики лечения и решения вопроса о методе планируемой беременности.

6. При отсутствии улучшения исследуемых критериев к 12 месяцу женщину необходимо направить на ЭКО.

Алгоритм действий врача женской консультации при выявлении пациенток с ЭКЯ



Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Дискуссионные вопросы ведения женщин с эндометриоидными кистами в условиях женской консультации / И.В. Сахаутдинова, Р.Н. Хабибулина // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: тезисы общероссийской конференции с международным участием. - СПб., 2014. - С. 108.

2. Тактика ведения женщин с эндометриоидными кистами в амбулаторных условиях / И.В. Сахаутдинова, Р.Н. Хабибулина // Инновационный центр развития образования и науки: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы». - Красноярск, 2014. - С. 12-15.

3. Современные методы диагностики и лечения эндометриоза яичников / И.В. Сахаутдинова, Р.Н. Хабибулина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2015. – Т. 10, № 1. - С. 113-117.

4. Unsolved questions of management of women with endometrioid cysts in an outpatient setting (abstract) / I.V. Sakhaundinova, R.N. Khabibullina // 16th World Congress Of Human Reproduction. - Berlin, 2015. - S. 401-406.

5. Оценка эффективности восстановления репродуктивной функции у женщин с эндометриоидными кистами на фоне применения диеногеста / И.В. Сахаутдинова, Р.Н. Хабибулина // Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. - Т. 18, № 7. - С. 29-34.

6. Функциональное состояние яичников у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников / И.В. Сахаутдинова, Т.П. Кулешова, Э.М. Зулкарнеева, Р.Н. Хабибулина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. – Т. 11, № 4. - С. 29-35.

7. Ведение пациенток с эндометриоидными кистами яичников в амбулаторных условиях / И.В. Сахаутдинова, Р.Н. Хабибулина // Новшества в

медицине и фармакологии: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. - Тюмень, 2016. - С. 12-14.

8. Оценка овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников у женщин с нереализованной репродуктивной функцией / И.В. Сахаутдинова, Т.П. Кулешова, Р.Н. Хабибуллина // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19, № 5. - С. 32-36.

9. Тактика ведения пациенток после цистэктомии по поводу эндометриомы на этапе амбулаторно-поликлинического звена / И.В. Сахаутдинова, Т.П. Кулешова, Р.Н. Хабибуллина // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19, № 6. - С. 55-59.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

УЗИ - ультразвуковое исследование

АМГ - антимюллеровый гормон

АФ - антральные фолликулы

СА-125 - опухолеассоциированный антиген

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ЭКЯ - эндометриоидные кисты яичников

ПИ - пульсационный индекс

ИР - индекс резистентности

ВАШ - визуально-аналоговая шкала

ХАБИБУЛЛИНА РЕГИНА НУРИТДИНОВНА

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ В УСЛОВИЯХ
ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

14.01.01 - акушерство и гинекология

Уфа – 2018