

Микаиллы Гюльнар Тельман кызы

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ОПЕРАТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
С ТЯЖЕЛЫМ ДИФфуЗНЫМ АДЕНОМИОЗОМ: БЛИЖАЙШИЕ
И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Цхай Виталий Борисович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Оразов Мекан Рахимбердыевич

(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, профессор кафедры)

доктор медицинских наук, профессор

Рухляда Николай Николаевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой)

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4843>).

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Аденомиоз это заболевание с мультифакториальной природой, этиопатогенез которого обусловлен множественными причинными факторами (Ярмолинская М. И., 2020; Адамян Л. В., 2023). Основной морфологический субстрат данной патологии заключается в проникновении железистых и стромальных элементов эндометрия в мышечный слой матки – миометрий. При выраженных формах процесс может достигать серозного покрова, а в отдельных случаях даже вовлекать прилежащие ткани и анатомические структуры (Горпенко А. А., 2021; Huang Y. et al, 2023). Распространённость аденомиоза по данным разных авторов варьируется в диапазоне от 5 до 70 %. У женщин моложе 40 лет аденомиоз диагностируется примерно у 20 %, тогда как в возрастной группе от 40 до 50 лет этот показатель достигает 80 % (Беженарь В. Ф., 2022).

Тяжелые формы диффузного аденомиоза характеризуются агрессивным и быстро прогрессирующим течением, выраженностью клинических симптомов (обильным или продолжительным менструальным кровотечением, дисменореей, диспареунией, кровотечением между менструациями, бесплодием, тяжелой анемией), резистентностью к гормонотерапии (Орехова Е. К., 2020; Goawad A. et al, 2023). У таких пациенток качество жизни значительно нарушено (Горпенко А. А., 2021; Адамян Л. В., 2023). До недавнего времени основным методом лечения тяжелых форм диффузного аденомиоза, во всем мире, в том числе и в России, являлась гистерэктомия (Aggarwal H. et al, 2023). В то же время это заболевание характеризуется высокой распространенностью среди пациенток репродуктивного возраста с бесплодием, которые не реализовали свою репродуктивную функцию (Оразов М. Р., 2023; Ярмолинская М. И., 2023). Поэтому становится актуальным восстановление репродуктивной функции у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием и изучение эффективности органосберегающих методов оперативного лечения у таких пациенток.

Степень разработанности темы диссертации. В последние годы за рубежом и в России у пациенток с диффузным аденомиозом стали разрабатывать и выполнять органосберегающие операции (аденомиомэктомия), направленные на восстановление фертильности, устранение симптомов заболевания и улучшение качества жизни пациенток (Рухляда Н. Н., 2022; Цхай В. Б., 2023; Nishida M. et al., 2016; Osada H., 2018). Вместе с тем эффективность таких операций, медикаментозная терапия в послеоперационном периоде, ближайшие и отдаленные результаты – являются

предметом научного изучения и целью данного исследования.

Цель исследования. Оценить эффективность органосберегающего хирургического лечения и дальнейшего качества жизни у пациенток с диффузной формой аденомиоза.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-анамнестические данные у пациенток репродуктивного возраста с диффузной формой аденомиоза тяжелой степени.
2. Оценить эффективность органосберегающего оперативного лечения пациенток с диффузной формой аденомиоза по клиническим и лабораторным показателям, а также результатам инструментальных методов исследования.
3. Оценить качество жизни у пациенток с диффузной формой аденомиоза, перенесших аденомиомэктомию.
4. Разработать и обосновать алгоритм дальнейшего медикаментозного лечения в послеоперационном периоде у пациенток с диффузной формой аденомиоза тяжелой степени.

Научная новизна. Впервые оценена эффективность органосберегающего оперативного лечения в объёме аденомиомэктомии с трехлокутной метрoplastикой по методике Х. Осада у пациенток с диффузным аденомиозом тяжелой степени по данным клинических и лабораторных показателей, а также по результатам инструментальных методов исследования.

По результатам ИГХ исследования доказана агрессивность патологического процесса при тяжелом диффузном аденомиозе, проявляющаяся в пролиферативной активности и устойчивости клеток к естественной гибели. Этим объясняется факт резистентности к медикаментозному лечению и снижения качества жизни у этих пациенток до оперативного лечения.

Доказана эффективность медикаментозного лечения пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом после органосберегающего хирургического лечения, при котором удаляется большое количество патологической аденомиозной ткани.

Установлено улучшение качества жизни пациенток на основании данных, полученных с помощью различных специфических и не специфических опросников (ВАШ, SF-36, EHP-30, FSFI) у пациенток с диффузным аденомиозом тяжелой степени до и после органосохраняющего оперативного лечения и медикаментозного лечения.

Разработан и обоснован алгоритм, предусматривающий дифференцированный

подход к медикаментозному лечению в послеоперационном периоде у пациенток с диффузной формой аденомиоза тяжелой степени с учетом их возраста и дальнейших репродуктивных планов.

Теоретическая и практическая значимость работы. По результатам исследования установлено, что для пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом, не реализовавших свою репродуктивную функцию, наиболее целесообразным и эффективным вариантом лечения является выполнение органосберегающей циторедуктивной аденомиомэктомии. С учетом того, что аденомиоз является заболеванием с хроническим течением, была обоснована необходимость проведения в послеоперационном периоде длительной медикаментозной терапии, включающей в себя гормональную и эпигенетическую терапию с целью профилактики прогрессирования заболевания.

Эффективность предложенного нами комплексного лечения подтверждена устранением симптомов заболевания, нормализацией менструального цикла, уменьшением до нормальных значений объема матки, улучшением качества жизни, восстановлением репродуктивной функции у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием.

Разработанный по результатам исследования алгоритм послеоперационного введения пациенток позволит практикующим врачам выбрать адекватную индивидуализированную тактику послеоперационной медикаментозной терапии в зависимости от дальнейших репродуктивных планов женщин.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленных задач было выполнено ретроспективное и проспективное исследование, где были определены клинико-anamnestические особенности женщин репродуктивного возраста с тяжелым диффузным аденомиозом, проведена оценка эффективности органосберегающего оперативного лечения по клиническим и лабораторным показателям, а также результатам инструментальных методов исследования, и сравнение качества жизни пациенток до и после оперативного лечения.

При выполнении работы соблюдены принципы доказательной медицины (отбор пациенток, статистическая обработка данных).

В работе использовались клинические, инструментальные, лабораторные, вербально-коммуникативные методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Органосохраняющее оперативное лечение, в частности аденомиомэктомия с трехлепестковой метропластикой, является методом выбора для лечения пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом, заинтересованных в восстановлении репродуктивной функции.

2. Органосохраняющее оперативное лечение является методом выбора и позволяет устранить симптомы заболевания и существенно улучшить качество жизни пациенток позднего репродуктивного возраста с тяжелым диффузным аденомиозом, которые отказывались от гистерэктомии.

3. Разработанный по результатам исследования алгоритм дифференцированного послеоперационного медикаментозного лечения пациенток с диффузным аденомиозом направлен на восстановление репродуктивной функции и профилактику рецидива заболевания.

Степень достоверности. Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выборки: 62 пациентки с тяжелым диффузным аденомиозом и 30 пациенток контрольной группы (без пролиферативных гинекологических заболеваний). Установлено и доказано, что органосохраняющее оперативное лечение – аденомиомэктомия с трехлепестковой метропластикой, – является методом выбора для пациенток репродуктивного возраста с тяжелым диффузным аденомиозом. Предложенный алгоритм имеет важное значение для практического акушерства и гинекологии, так как позволяет выбрать рациональную тактику ведения пациенток после оперативного лечения в зависимости от возраста и репродуктивных планов пациенток.

Результаты исследования характеризуются репрезентативностью и достоверностью данных, использованием современных клинических и инструментальных методов обследования, личным участием автора на всех этапах диссертационной работы, использованием современных и адекватных методов статистического анализа.

Апробация работы. Основные результаты исследования представлены на научно-практической конференции «Добротинские чтения XII Нижний Новгород» (2024); на 4-м Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2023); на 6-м международном конгрессе «Новые технологии в

акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2023); на 5-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От классического акушерства и гинекологии до перинатальных и репродуктивных технологий» (Барнаул, 2022); на всероссийской конференции «Гормонозависимые заболевания в 21 веке» (Новосибирск, 2022); на 8-й Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, 2025).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены и используются в работе отделения гинекологии Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, отделения гинекологии Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России, а также в учебной и научно-исследовательской работе на кафедрах: перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 9 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, Web of Science.

Объем и структура работы. Структура диссертации представлена следующими разделами: введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, список иллюстративного материала. Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу, иллюстрирована 27 рисунками. Список литературы включает 171 источник, из которых 73 – в отечественных и 98 – в зарубежных изданиях.

Личный вклад автора. Автором лично проводился отбор пациенток в исследуемые группы согласно критериям включения и исключения; проводилась беседа с пациентками с целью получения информированного согласия на участие в

исследовании; выполнялся сбор жалоб и анамнеза; заполнялись индивидуальные анкеты и карты обследования, анкеты качества жизни; проводилась интерпретация результатов ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, ИГХ исследования, гормонального исследования, оценка эффективности лечения. Данные, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы лично автором.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Исследование проведено на базе кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета (заведующий кафедрой профессор, д-р мед. наук В. Б. Цхай) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (КрасГМУ им. В. Ф. Войно-Ясенецкого) (ректор д-р мед. наук, профессор А. В. Протопопов) в период с 2012 по 2023 год.

Всем пациенткам, во время 1-го визита проводилась: клиническая беседа со сбором жалоб, анамнеза, осмотр в зеркалах, вагинальный осмотр, клинико-лабораторные и инструментальные обследования, оформление письменного информированного согласия на участие в исследовании, заполнение анкет опросников (ВАШ, ЕНР-30, SF-36, FSFI основная группа, SF-36, FSFI контрольная группа).

В дальнейшем после обследования всем пациенткам с установленным диагнозом «тяжелый диффузный аденомиоз», было проведено органосохраняющее оперативное лечение в объеме: аденомиомэктомия, метропластика трехлепестковым методом (tripflap methoot) по методике Х. Осада – в отделении гинекологии КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центра охраны материнства и детства» (КГБУЗ «КККЦОМД») (главный врач канд. мед. наук В. Н. Янин), а также в гинекологическом отделении Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России (генеральный директор А. А. Шутов).

Полученный в ходе операции материал отправлялся на гистологическое и иммуногистохимическое исследование в КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро» (главный врач С. С. Бекузаров).

В послеоперационном периоде все пациентки находились под наблюдением в консультативной поликлинике КГБУЗ «КККЦОМД». Все участницы исследования предварительно подписали добровольное информированное согласие, предусматривающее проведение оперативного вмешательства, последующую медикаментозную терапию, дополнительные исследования и длительное наблюдение,

что обеспечивало полноту научных данных и соответствие этическим стандартам.

На следующем этапе (через 14 дней после операции) после получения результатов гистологического и иммуногистохимического исследования во время второго визита пациенткам назначалась персонализированная медикаментозная терапия, включающая в себя целенаправленную гормональную и эпигенетическую терапию в зависимости от репродуктивных планов.

Третий и четвертый визиты были в условиях консультативной поликлиники КГБУЗ «КККЦОМД», включали в себя общий и гинекологический осмотры, клинико-лабораторное и инструментальное обследования (УЗИ), заполнение анкет опросников (ВАШ, EHP-30, SF-36, FSFI). На последнем визите проводилась оценка полученных результатов (Рисунок 1).

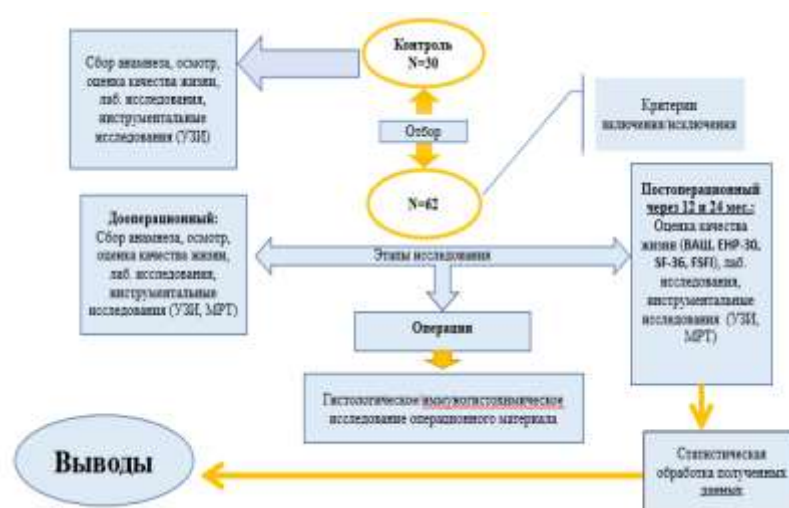


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистические методы исследования. В соответствии с рекомендациями для проведения медицинских и биологических исследований, все данные были обработаны с использованием программ StatSoft Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2013. Для описания количественных показателей применялись разные подходы в зависимости от типа распределения. Если данные не подчинялись закону нормального распределения, они выражались через медиану и межквартильный интервал (Me (P25; P75)). В случае нормального распределения данные описывались средним значением и стандартным отклонением ($X \pm s$). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Для проверки нормальности распределения

использовался критерий Шапиро – Уилка. Если уровень значимости составлял $p > 0,05$, распределение признавалось нормальным (параметрическим). При уровне значимости $p < 0,05$ распределение считалось отличным от нормального (непараметрическим). Для анализа количественных признаков в зависимых группах использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Сравнение качественных показателей между группами проводилось с использованием разных методов: критерия Хи-квадрат Пирсона (при ожидаемых частотах ≥ 10), критерия Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (при ожидаемых частотах ≥ 5) и точного критерия Фишера, если условия для первых двух критериев не выполнялись. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Полученные данные визуализировались в виде таблиц, графиков и диаграмм для наглядности и удобства интерпретации. Такой подход позволил качественно представить результаты анализа и обеспечить их высокую информационную ценность.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Всего в исследование было включено 92 пациентки, репродуктивного и позднего репродуктивного возраста: 62 пациентки с тяжелыми формами аденомиоза, из них 46 – с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, планировавших/планирующих беременность, 16 пациенток позднего репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении матки, и 30 женщин без пролиферативных гинекологических заболеваний выступили в качестве контрольной группы сравнения.

В ходе исследования был определен средний возраст пациенток основной группы (38 ± 5) лет и контрольной группы (36 ± 4) лет, что свидетельствовало об их сопоставимости.

В среднем ИМТ у большинства пациенток (76 % случаев) был в пределах нормы ($26,3 \pm 2,25$ – основная группа; $26,7 \pm 1,8$ – контрольная).

Пациентки основной группы в большинстве случаев жаловались на обильные (48 %), длительные (81 %) менструации, выраженный болевой синдром во время менструаций по шкале ВАШ более 8 (7; 9) баллов (87 %). В большинстве случаев (87 %) было отмечено длительное течение заболевания – более 5 лет с момента установления диагноза.

При сборе акушерского анамнеза было установлено, что у 18 пациенток (29 %) основной группы не было беременности в анамнезе, вследствие чего им был выставлен диагноз первичного бесплодия. У 28 (45 %) пациенток отмечено вторичное бесплодие, при

этом в большинстве случаев предыдущая беременность заканчивалась медицинским абортом до начала заболевания (в возрасте 19–23 лет). 16 пациенток (26 %) основной группы не планировали беременность и были в позднем репродуктивном возрасте. Таким образом, у 46 пациенток (74 %) с тяжелым диффузным аденомиозом отмечено бесплодие (первичное и вторичное). В контрольную группу исследования вошли 30 пациенток с трубным фактором бесплодия.

Анализ сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток основной группы, показал, что самым частым заболеванием, сочетавшимся с диффузным аденомиозом являлась миома матки (49 %) (Рисунок 2). В контрольной группе самой частой сопутствующей гинекологической патологией были перенесенные ранее инфекционные заболевания, передающиеся половым путем (ИППП) (58 %) и хронический сальпингит (55 %).



Рисунок 2 – Сочетание аденомиоза и миомы матки

Среди экстрагенитальной патологии в 90 % случаев у пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом до операции была выявлена хроническая постгеморрагическая анемия, что является свидетельством аномальных маточных кровотечений, сопровождающихся значительным снижением уровня гемоглобина.

В ходе проведенного исследования пациенткам с диагнозом тяжелый диффузный аденомиоз была проведена расширенная аденомиомэктомия по методике японского профессора Х. Осада (Рисунок 3).

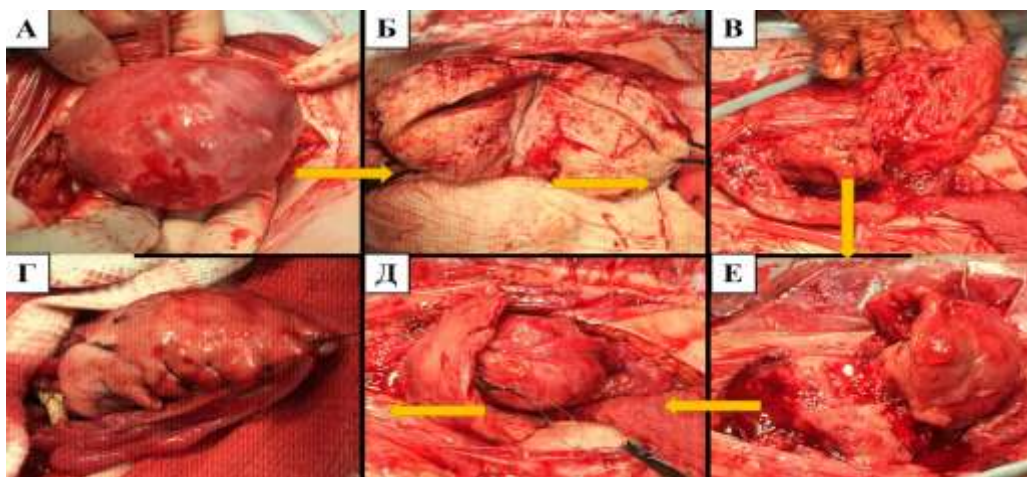


Рисунок 3 – Этапы операции аденомиомэктомии по методике Х. Осада (собственные снимки): А – вид матки у пациентки с диффузным аденомиозом; Б – этап разреза матки в сагиттальной плоскости с вскрытием полости матки; В – ушивание полости матки после резекции аденомиозной ткани; Г – закрытие дефекта миометрия первым мышечно-серозным лоскутом; Д – закрытие дефекта миометрия вторым мышечно-серозным лоскутом; Е – закрытие дефекта миометрия третьим мышечно-серозным лоскутом

По результатам проведенного ИГХ было установлено, что индекс пролиферативной активности Ki-67 в 58 % случаев и ингибитора апоптоза Bcl-2 в 84 % случаев у обследованных пациенток экспрессирован в клинически значимом уровне. Это свидетельствует об устойчивости клеток к апоптозу и об усиленной пролиферативной активности, характерной для активно растущих тканей.

В послеоперационном периоде после аденомиомэктомии все пациенты получали медикаментозную терапию в течение 12 месяцев, целью которой являлись оптимизация репаративных процессов и формирование полноценного рубца, профилактика воспалительного и спаечного процессов, предупреждение прогрессирования аденомиоза. Медикаментозная терапия подбиралась индивидуально в зависимости от репродуктивных планов и возраста женщин.

Для пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, планирующих беременность, назначались: аГнРГ (Трипрелин/Бусерелин) – 3,75 мг, в/м, 6 инъекций каждые 4 недели, начиная с первого дня менструаций, в течение 6 месяцев; далее Диеногест перорально в суточной дозе 2 мг в течение 6 месяцев или Дидрогестерон в суточной дозе 30 мг внутрь в непрерывном режиме в течение 3 месяцев. Последующие 3 месяца Дидрогестерон назначался с 5-го по 25-й день менструального цикла в дозе

30 мг. Параллельно с гормональной терапией назначался Индол-3-карбинол – 180 мг + Эпигаллокатехин-3-галлат – 90 мг, в течение первых 3 месяцев по 2 капсулы 2 раза в день, следующие 3 месяца – по 1 капсуле 2 раза в день.

Для пациенток с аденомиозом, не планирующих беременность, назначались: аГнРГ (Трип렐ин/Бусерелин) – 3,75 мг, внутримышечно, 6 инъекций каждые 4 недели, начиная с первого дня менструаций, в течение 6 месяцев; далее внутрь Диенгест 2 мг, длительно до 15 месяцев, параллельно с гормональной терапией в течение 6 месяцев эпигенетическая терапия, а именно Индол-3-карбинол – 180 мг + Эпигаллокатехин-3-галлат – 90 мг, в течение первых 3 месяцев по 2 капсулы 2 раза в день, далее по 1 капсуле 2 раза в день.

После оперативного лечения и комплексной медикаментозной терапии у большинства пациенток через 12 месяцев нормализовался менструальный цикл и оставался нормальным через 24 месяца (Таблица 1).

За длительный ретроспективный период наблюдения у 14 пациенток позднего репродуктивного возраста с тяжелым диффузным аденомиозом наступила менопауза.

Таблица 1 – Характеристика менструального цикла (n = 92)

Параметры	Контроль, Me (P25; P75)	До операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес., Me (P25; P75)	Достоверность различий
Длительность менструального цикла (дни)	27,6 (24,5; 30,7)	27 (23; 30)	30 (29; 30)	p1-2 > 0,05* p1-3 < 0,05* p2-3 < 0,05
Длительность менструации (дни)	4,6 (4,0; 5,2)	10 (8; 12)	5 (4; 6)	p1-2 < 0,05* p1-3 > 0,05* p2-3 < 0,05*
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).				

Интенсивность болевого синдрома во время менструаций у пациенток с аденомиозом до операции в среднем была на уровне $(8,75 \pm 1,18)$ баллов и была значимо выше, чем через 12, 24 месяца после операции ($p < 0,05$) (Рисунок 4). У пациенток из контрольной группы менструации были безболезненные по ВАШ – $(1,0 \pm 0,6)$ баллов ($p < 0,05$).

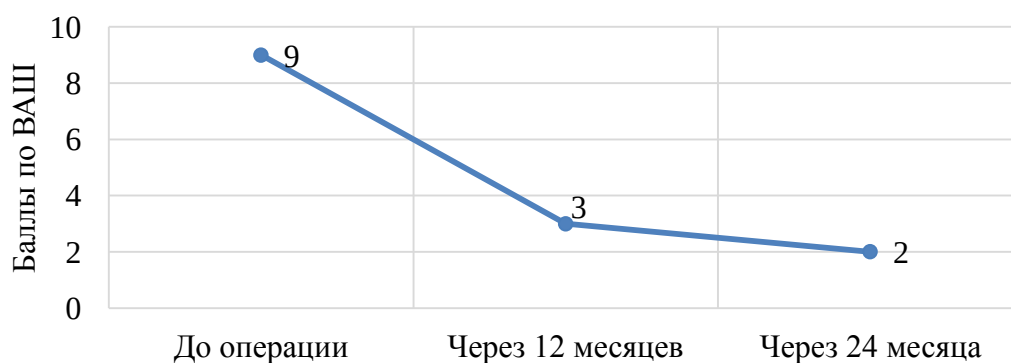


Рисунок 4 – Динамика дисменореи (по шкале ВАШ) у пациенток с диффузным аденомиозом до и после оперативного лечения

Оценивая, лабораторные показатели, а именно по значению уровня гемоглобина у обследованных пациенток, можно сделать заключение, что через два года после органосохраняющей операции даже при отсутствии медикаментозной терапии в последние 12 месяцев у всех пациенток нормализовался менструальный цикл, не отмечались обильные, длительные менструальные кровотечения, являющиеся характерным симптомом аденомиоза и приводящие к развитию анемии ($p < 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2– Уровень гемоглобина, г/л ($n = 92$)

Параметр	Контроль, Me (P25; P75)	До операции, Me (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Me (P25; P75)	Достоверность различий
Уровень гемоглобина	129 (121; 137)	80 (60; 100)	129 (126; 134)	127 (124; 132)	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} > 0,05^*$ $p_{1-4} > 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$ $p_{2-4} < 0,05^*$ $p_{3-4} > 0,05^*$
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).					

Уровень неспецифического онкомаркера СА-125, свидетельствующий об активности патологического процесса (эндометриоза/аденомиоза), также находился в пределах нормальных значений после операции через 12 и 24 месяца (Таблица 3).

Таблица 3 – Значение уровня онкомаркера СА-125 у пациенток в группах сравнения (Ед/мл)

Параметр	Контроль, Ме (P25; P75)	До операции, Ме (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Ме (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Ме (P25; P75)	Достоверность различий
СА-125	16 (9;23)	144 (96; 180)	18 (12; 24)	7,5 (6; 9)	$p_{1-2} < 0,05^*$ $p_{1-3} > 0,05^*$ $p_{1-4} > 0,05^*$ $p_{2-3} < 0,05^*$ $p_{2-4} < 0,05^*$ $p_{3-4} > 0,05^*$
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).					

Уровень стероидных гормонов, у пациенток, вошедших в исследование, был в пределах допустимой нормы до и после оперативного лечения (Таблица 4). Причем средняя концентрация ЛГ была выше на статистически значимом уровне в группе больных с аденомиозом по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Уровень АМГ и ФСГ были ниже в статистически значимом уровне в основной группе ($p < 0,05$). Показатели уровня гормонов позволили нам исключить эндокринную форму бесплодия и, в определенной степени, констатировать наличие аденомиоз-ассоциированного бесплодия. Результаты гормонального исследования также позволили нам исключить отрицательное влияние оперативного лечения на функцию яичников.

Оценивая, результаты инструментальных методов обследования, а именно результаты УЗИ и МРТ, следует отметить, что объем матки у обследованных пациенток существенно превышал нормативные значения и находился в диапазоне от 187 до 470 см³; в контрольной группе объем матки был меньше на статистически значимом уровне $p < 0,05$, и составил 48 (38; 58) см³. После операции объем матки у пациенток из основной группы в среднем уменьшился почти в 5 раз ($p < 0,05$). Это можно объяснить не только удалением большого массива патологически измененных аденомиозом тканей матки, но и отсутствием дальнейшего прогрессирования патологического процесса на фоне проведенной после операции медикаментозной терапии (Таблица 4).

Таблица 4 – Объем матки, см³ (n = 92)

Параметр	Контроль, Me (P25; P75)	До операции, Me (P25; P75)	Через 12 мес. после операции, Me (P25; P75)	Через 24 мес. после операции, Me (P25; P75)	Достоверность различий
Объем матки (см ³)	48 (38; 58)	254 (189; 469)	59 (42; 78)	55 (37; 68)	p1-2 < 0,05* p1-3 < 0,05* p1-4 < 0,05* p2-3 < 0,05* p2-4 < 0,05* p3-4 > 0,05*
Примечание: * – различия между зависимыми параметрами статистически значимы (критерий Вилкоксона).					

Проведенное нами оперативное лечение тяжелого диффузного аденомиоза и последующая медикаментозная реабилитация доказали свою эффективность по результатам проведенной оценки качества жизни до и после операции. Все результаты, полученные при анкетировании пациенток с аденомиозом по трем выше представленным опросникам, показали, что состояние здоровья и качество их жизни после проведенного лечения значительно улучшилось ($p < 0,05$).

При оценке качества жизни после оперативного лечения (через 12 и 24 месяца) пациенток с тяжелыми формами диффузного аденомиоза с помощью опросника «SF-36 Health Status Survey» наблюдалось значительное уменьшение боли у всех пациенток (72 (70; 74) и (76 (72; 80) через 12 и 24 месяца по сравнению с состоянием перед операцией, а в 40 % случаев среди обследованных – полное ее отсутствие ($p < 0,05$). После оперативного лечения и медикаментозной реабилитации, все пациентки активно занимались ежедневными делами по дому, ходили на работу (88 (86; 90), 90 (88; 92). Все обследованные пациентки после проведенного лечения считали себя здоровыми (78 (76; 80), 80 (79; 81) ($p < 0,05$) и отмечали полное ощущение в себе сил и энергии уже через год после операции ($p < 0,05$).

По результатам оценки качества жизни при помощи специфического опросника ЕНР-30 через 12 месяцев после операции зафиксировано улучшение в следующих сферах оценки качества жизни: боль (дисменорея, диспареуния), жизненная активность, социальное благополучие, работоспособность, половая жизнь, переживания по поводу эффективности предшествующего лечения ($p < 0,05$).

При оценке качества жизни по опроснику «Индекс женской сексуальной функции» (ИЖСФ) в 100 % случаев у обследуемых пациенток с аденомиозом до операции наблюдалась выраженная степень сексуальной дисфункции, уже через 12 месяцев после оперативного лечения у большей части пациентов (89 %) наблюдалась низкая степень сексуальной дисфункции, через 24 месяца у всех пациентов наблюдалось состояние сексуального комфорта ($p < 0,05$). У большей части пациенток контрольной группы (в 88 % случаев) было выявлено отсутствие сексуальной дисфункции ($p < 0,05$) (Рисунок 6).

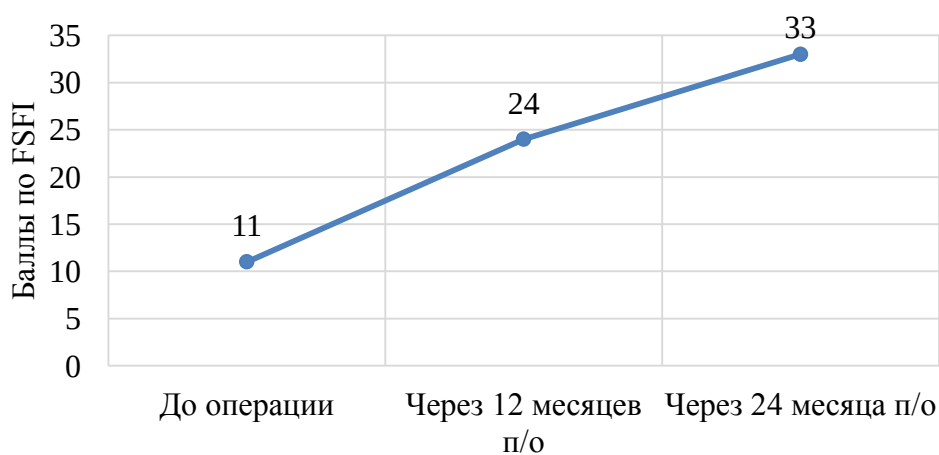


Рисунок 6 – Динамика сексуальной дисфункции у пациенток с аденомиозом по опроснику «Индекс женской сексуальной функции» (ИЖСФ), FSFI (The Female Sexual Function Index) до и после операции

У 10 пациенток после операции и медикаментозного лечения наступила беременность. Срок наступления беременности после операции варьировал от 14 до 29 месяцев. Из них у 8 пациенток – спонтанная, у 2 пациенток – индуцированная с помощью ВРТ. У 8 пациенток беременность завершилась родами. Большая часть беременных (в 7 из 8 случаев) были родоразрешены в доношенном сроке путем операции кесарева сечения, одна – в 34 недели (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Вид матки во время операции кесарева сечения. Фрагменты операции кесарева сечения: А – передняя стенка матки; Б – задняя стенка матки; В – правая боковая стенка матки с маточной трубой и отсутствием яичника

На основании данных, полученных в результате проведенного диссертационного исследования, был создан алгоритм, предусматривающий дифференцированный подход к оперативному и медикаментозному лечению в послеоперационном периоде у пациенток с диффузной формой аденомиоза тяжелой степени с учетом их возраста и дальнейших репродуктивных планов (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Алгоритм оперативного и послеоперационного медикаментозного лечения диффузного аденомиоза

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом отмечается выраженная симптоматика заболевания с преобладанием следующих клинических проявлений: длительные менструации – в 81 % случаев, обильные менструации – в 48 % случаев, хроническая постгеморрагическая анемия – в 90 % случаев, выраженный болевой синдром (по шкале ВАШ более 8 баллов) – в 87 % случаев, длительное течение заболевания (более 5 лет) – в 87 % случаев, и низкое качество жизни – в 100 % случаев.

2. Проведение аденомиомэктомии по методике Х. Осада у пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом позволяет удалить большой объем патологически измененной ткани матки, добиться уменьшения объема матки до уровня нормативных значений (объем матки до операции 254 (189; 469) см³, после операции 55 (37; 68) см³, $p < 0,05$), купирования клинических симптомов заболевания (аномальных маточных кровотечений (до операции в 100 % случаев, после операции в 0 % случаев, $p < 0,05$), болезненных менструаций и диспареунии (до операции по ВАШ более 8 баллов, после операции 2 балла, $p < 0,05$), восстановления репродуктивной функции (у 10 пациенток после операционного лечения и медикаментозной реабилитации наступила беременность, $p < 0,05$) и стойкой ремиссии заболевания (за 5-летний период наблюдения не было ни одного рецидива заболевания, $p < 0,05$).

3. Проведение органосберегающего оперативного лечения с последующим курсом гормональной и эпигенетической терапии у пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом приводит к улучшению качества жизни. У всех пациенток в течение 24 месяцев наблюдения после операции отмечалось значительное уменьшение боли (по шкалам ВАШ, SF-36, EHR-30), в 40 % случаев – полное ее отсутствие ($p < 0,05$); в 100 % случаев пациентки считали себя здоровыми и отмечали полное ощущение в себе сил и энергии ($p < 0,05$); в 89 % случаев у пациенток с наличием диспареунии и сексуальной дисфункции отмечено состояние сексуального комфорта за счет исчезновения диспареунии и сокращения длительности менструаций ($p < 0,05$).

4. На основании данных, полученных в результате проведенного исследования, был разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм, предусматривающий дифференцированный подход к оперативному и послеоперационному медикаментозному лечению пациенток с тяжелым диффузным аденомиозом с учетом их возраста и репродуктивных планов. Эффективность данного алгоритма была подтверждена данными ультразвукового исследования (восстановление

размеров матки в пределах нормативных значений) и клиническими результатами (исчезновение симптомов заболевания – в 100 % случаев, отсутствие прогрессирования патологического процесса – в 100 % случаев, отсутствие рецидива заболевания – в 100 % случаев, восстановление репродуктивной функции в 30 % случаев и рождение детей – в 22 % случаев).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с тяжелым диффузным аденомиозом, заинтересованным в восстановлении и сохранении своей репродуктивной функции, рекомендовано проведение органосберегающего оперативного лечения – расширенной аденомиомэктомии с трехлоскутной метропластикой по методике Х. Осада.

2. При тяжелом диффузном аденомиозе следует отдать предпочтение лапаротомической аденомиомэктомии «холодным» скальпелем, при которой не происходит термического воздействия и коагуляции при проведении обширной резекции патологически измененных тканей матки, а также требуется сложное наложение большого количества швов, что впоследствии имеет большое значение в случае возможных осложнений беременности и, прежде всего, разрыва матки.

3. В послеоперационном периоде пациенткам с тяжелым диффузным аденомиозом, перенесшим лапаротомическую аденомиомэктомию, рекомендовано проведение долгосрочной медикаментозной терапии в течение 12 месяцев, направленной на полноценное восстановление репаративных процессов в матке, а также профилактика прогрессирования заболевания.

4. В послеоперационном периоде схема медикаментозного лечения пациенток с диффузным аденомиозом предусматривает проведение гормональной терапии с последовательным назначением агонистов гонадотропного гормона (в течение первых 6 месяцев) и прогестагенов (в течение последующих 6 месяцев), а также препаратов, направленных на регуляцию эпигенетических процессов.

5. В случае ненаступления спонтанной беременности в течение первых 6 месяцев после окончания курса медикаментозного лечения у пациенток с аденомиоз-ассоциированным бесплодием, перенесших аденомиомэктомию, для реализации репродуктивной функции целесообразно проведение вспомогательных репродуктивных технологий (с учетом возраста большинства пациенток и длительного анамнеза по бесплодию).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Mikailli, G. T.** Operation, hormone therapy and recovery of the patients with severe forms of adenomyosis / **G. T. Mikailli, V. B. Tskhay, A. E. Schindler** // **Gynecological Endocrinology**. – 2018. – Vol. 34, № 8. – P. 647–650.
2. Беременность и роды после радикальной аденомиомэктомии и метропластики по методике Хисао Осада у женщин с диффузным аденомиозом, ассоциированным с бесплодием / **Г. Т. Микаиллы, В. Б. Цхай, О. В. Костарева, В. А. Каплунов** // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2019. – Т. 19, № 2 – С. 63–67.
3. **Mikailli, G. T.** Diffuse massive adenomyosis and infertility. Is it possible to treat this condition? / **G. T. Mikailli, V. B. Tskhay, A. E. Schindler** // **Hormone molecular Biology and Clinical Investigation**. – 2019. – Vol. 37, № 1. – P. 48–54.
4. Возможности органосохраняющего оперативного лечения пациенток с сочетанием диффузного аденомиоза и миомы матки / **Г. Т. Микаиллы, В. Б. Цхай, В. А. Каплунов** [и др.] // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2020. – № 2. – С. 92–97.
5. **Микаиллы, Г. Т.** Комбинированная модифицированная двухэтапная операция Осада – Штрассмана у пациентки с тяжелой сочетанной патологией (двурогой маткой – полная форма, диффузным аденомиозом и глубоким инфильтративным эндометриозом) / **Г. Т. Микаиллы, В. Б. Цхай, А. А. Андреева** // **Акушерство и гинекология**. – 2022. – № 8. – С. 163–169.
6. Современные возможности ультразвуковой диагностики аденомиоза / **Г. Т. Микаиллы, В. Б. Цхай, А. А. Журкина** [и др.] // **Астраханский медицинский журнал**. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 27–35.
7. **Микаиллы, Г. Т.** Ближайшие и отдаленные результаты выполнения органосберегающих операций у пациенток с тяжелыми формами диффузного аденомиоза, находящихся в возрасте перименопаузального перехода / **Г. Т. Микаиллы, В. Б. Цхай, И. И. Цхай** // **Фундаментальная и клиническая медицина**. – 2023. – Т. 8, № 1. – С. 93–100.
8. **Микаиллы, Г. Т.** Медикаментозное лечение аденомиоза. Обзор литературы / **Г. Т. Микаиллы, В. Б. Цхай, А. А. Бакунина** // **Гинекология**. – 2023. – Т. 225, № 2. – С. 133–139.
9. **Микаиллы, Г. Т.** Клиническое наблюдение повторных родов у женщины, перенесшей аденомиомэктомию по методике Осада / **Г. Т. Микаиллы, В. Б. Цхай, А. А. Бакунина** // **Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения**. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 80–85.

10. **Mikailli, G. T.** Results of hormone therapy and recovery of the patients with severe worms of adenomayosis / **G. T. Mikailli**, V. B. Tskhay, A. E. Schindler // Abstracts of the 18th World Congress International Society Of Gynaecological Endocrinology (ISGE) – Florence, Italy, ISGE – 2018. – P. 112–113.

11. **Mikailli, G. T.** Results of the operative surgery with severe forms of adenomayosis / **G. T. Mikailli**, V. B. Tskhay, E. K. Grebennikova // Abstracts of the 18th World Congress International Society Of Gynaecological Endocrinology (ISGE) – Florence, Italy, ISGE – 2018. – P. 145–146.

12. Частота сочетания миомы матки и аденомиоза у женщин перименопаузального и позднего репродуктивного возраста, перенесших гистерэктомию / **Г. Т. Микаиллы**, В. Б. Цхай, В. А. Каплунов [и др.] // Доказанное и спорное в акушерстве и гинекологии : Материалы науч.-практ. конф. акушеров-гинекологов Забайкальского края с Всерос. уч.; 19–20 марта 2019 г. – Чита: Читинская государственная медицинская академия, 2019. – С. 64–67.

13. **Микаиллы, Г. Т.** Результаты восстановительного лечения женщин с тяжелыми формами диффузного аденомиоза после аденомиомэктомии и метропластики по Х. Осада / **Г. Т. Микаиллы**, В. Б. Цхай, В. А. Каплунов // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству : Тезисы V Общероссийской конференции, 07–09 февраля 2019 г. – Санкт-Петербург: StatusPraesens, 2019. – С. 62–63.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов

АМГ – антимюллеров гормон

АМК – аномальные маточные кровотечения

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ИГХ – иммуногистохимическое

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

КЖ – качество жизни

ЛГ – лютеинизирующий гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликул стимулирующий гормон

BCL-2 – маркер апоптоза (B-cell lymphoma-2)

ENP-30 – Endometriosis Health Profile-30

FSFI – The Female Sexual Function Index

Ki-67 – маркер пролиферации

SF-36 – Health Status Survey