

На правах рукописи

ИБРАГИМОВА АЛИНА РИШАТОВНА

**ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРОВ РОСТА И АЛЬФА-2-
МИКРОГЛОБУЛИНА ФЕРТИЛЬНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И
ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Р.Б. Балтер

Самара – 2015

**Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном
учреждении высшего профессионального образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Балтер Регина Борисовна

Официальные оппоненты:

Давидян Лиана Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра последипломного образования и семейной медицины, профессор кафедры;

Константинова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургский государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. г. Уфа.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2015 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

.

Автореферат разослан «___» _____ 201__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

Доктор медицинских наук,
доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Согласно современному представлению эндометриоз – это мультифакторное дисгормональное иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, для которого характерно присутствие эктопического эндометрия с признаками клеточной активности и его разрастание (Л.В. Адамян, Е.А. Коган, Е.А. Калинина, 2010; Г.А. Савицкий, 2002). Частота эндометриоза в популяции, по данным как отечественной, так и зарубежной литературы, колеблется от 1 до 50% (Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, 2006; М.М. Дамиров, 2010; Ю.В. Тезиков, 2008). Такой значительный разброс в данных объясняется несовершенной диагностикой, определенным стремлением к гипердиагностике эндометриоза, а также тем, что инвазивные эндоскопические методики не всегда используются для объективизации поставленного диагноза (Т.Ю. Гаврилова, 2007).

На протяжении всего времени изучения заболевания продолжает оставаться актуальной проблема бесплодия, ассоциированного с эндометриозом (Богуславская Д.В., Lebovic D.I., 2011).

В патогенезе эндометриоза участвуют различные компоненты иммунной системы, которые в разные периоды заболевания могут иметь определяющее значение или играть второстепенную роль. Согласно последним данным, наибольшее внимание в изучении патогенеза заболевания сейчас уделяется исследованиям процессов неконтролируемой пролиферации клеток эндометрия, торможения апоптоза и активации неоангиогенеза, что и приводит к формированию эндометриоидных гетеротопий. Именно эти компоненты патогенеза эндометриоза определяют его сходство с опухолевыми процессами (С.А. Леваков, Т.Д. Гуриев, И.С. Сидорова и соавт., 2006; S. Belluco, 2007; D.H. Geho, 2006; A. Leiser et al., 2007; N.P. Polyzos, D. Mauri, S. Tsioras, 2010).

Учитывая непосредственное участие в перечисленных процессах факторов роста, особенно таких, как эпидермальный (ЭФР), трансформирующий (ТФР- β) и сосудисто-эндотелиальный (СЭФР) (J.G. Kim et al., 2008; S. Lee et al., 2007;), а также участие АМГФ как основного протеина позднего секреторного и децидуализированного эндометрия (Л.А. Марченко, 2011; M. Olovsson, 2011), можно предположить, что изменение их содержания может отражать активность эндометриоидных гетеротопий и, следовательно, обуславливать клиническую картину заболевания. В связи с изложенным разработка вопросов патогенеза развития эндометриоидной болезни, современных критериев её диагностики и терапии имеет большое значение для практического здравоохранения и определяет цель диссертационного исследования.

Цель исследования – оптимизация терапии эндометриоидной болезни с учетом содержания факторов роста и АМГФ как критерия восстановления фертильности у женщин.

Задачи исследования:

1. Провести анализ медико-социальных характеристик женщин с эндометриозной болезнью, сопоставив полученные данные с показателями контрольной группы здоровых женщин.
2. Исследовать специфические функции и преморбидный фон у обследуемых женщин.
3. Сопоставить уровни содержания прогестерона и эстрадиола у женщин выделенных групп.
4. Определить диагностическую ценность содержания факторов роста и АМГФ в сыворотке крови, акцентируя внимание на их соотношении при различной активности течения эндометриоза.
5. Оценить эффективность дифференцированной терапии состояния эндометрия в соответствии с характером изменений содержания факторов роста и АМГФ.
6. Разработать диагностический алгоритм для оценки степени активности клинически значимого эндометриоза у женщин.

Научная новизна работы. На основании проведенных исследований определены корреляционные связи между содержанием факторов роста и АМГФ в крови женщин с различными проявлениями эндометриоза. Соотношения указанных показателей указывают на активность течения патологического процесса.

Впервые предложено использование комплексного определения факторов роста и АМГФ в дифференциальной диагностике активности пролиферации эндометриозных гетеротопий, определяющей клиническое течение заболевания.

Доказано, что при нормальной концентрации эстрадиола и прогестерона в периферической крови соотношение факторов роста и АМГФ может служить маркером в диагностике нарушения фертильности у женщин, страдающих эндометриозом.

В результате проведенных исследований разработан диагностический алгоритм активности эндометриозных гетеротопий, позволяющий контролировать эффективность проводимой терапии.

Практическая значимость. На основании проведенных исследований разработан и внедрен диагностический алгоритм определения активности эндометриозной болезни, основанный на комплексных показателях содержания факторов роста и АМГФ в периферической крови.

Включение указанного диагностического алгоритма в систему обследования женщин с эндометриозной болезнью позволяет эффективно контролировать патогенетическую терапию с использованием современных фармакологических средств и оценивать восстановление фертильности у таких пациенток.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Соотношение стероидных половых гормонов у женщин с эндометриозной болезнью не коррелирует с активностью и клиническими проявлениями патологического процесса.
2. Содержание факторов роста и АМГФ в сыворотке крови у женщин определяет активность пролиферации эндометриозных гетеротопий, а их соотношение является диагностическим маркером определения фертильности у таких пациенток.
3. Выбор метода терапии и её контроля при эндометриозной болезни должен осуществляться с учетом результатов исследования факторов роста и АМГФ как критерия восстановления фертильности после проведения терапии.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования и сформулированные на их основе рекомендации по вопросам диагностики и терапии эндометриозной болезни у женщин внедрены в лечебно-диагностическую работу ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №2 имени Н.А. Семашко», ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №9», ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» (гинекологическое отделение), ГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (кафедра ПО и семейной медицины), МУЗ ГКБ № 1 (перинатальный центр) г. Ульяновска, ООО «Симбирский клинко-диагностический центр» г. Ульяновска.

Разработана и апробирована методика диагностики и оценки эффективности терапии эндометриозной болезни, основанная на показателях содержания факторов роста и АМГФ. Теоретические положения, представленные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Материалы исследований рассматриваются при проведении семинарских занятий с интернами, клиническими ординаторами, врачами базовых медицинских учреждений, аспирантами.

Личный вклад автора заключается в проведении обследования 270 женщин репродуктивного возраста. Из них 128 женщин с эндометриозной болезнью (основная группа) и 142 практически здоровые женщины (контрольная группа). Методика клинического наблюдения обеих групп женщин состояла из сбора анамнеза и объективного обследования с помощью общеклинических, гормональных и иммуноферментных исследований. У всех женщин собраны медико-социологические данные с использованием специально разработанной анкеты.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях кафедр № 1 и № 2 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования, на конференции с международным участием «Молодые ученые XXI века – от современных технологий к инновациям», «Аспирантских чтениях 2014».

Диссертационное исследование апробировано на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, 2, ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ в сборниках трудов всероссийских, областных и региональных научно-практических конференций, из них 3 – в журналах, реферируемых ВАК. Кроме того имеется программа поэтапных действий ведения и лечения женщин с бесплодием.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материале и методах исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложений.

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 8 рисунками. Библиографический указатель содержит 248 источника, из них 103 отечественных и 145 зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на базе ГБУЗ СО «СГКБ №2 имени Н.А. Семашко», ГБУЗ «СОЦП» (гинекологическое отделение), ГБУЗ СО «СГКБ №9», клинко- диагностической лаборатории Клиник СамГМУ. В процессе выполнения работы в период с января 2011 по декабрь 2013 г. было обследовано 270 женщин репродуктивного возраста. Из них 128 женщин страдали эндометриозной болезнью – они составили основную группу. 142 практически здоровые женщины с сохранённым овуляторным менструальным циклом вошли в группу контроля. Диагноз эндометриозной болезни ставился на основании наличия эндометриозных гетеротопий различной локализации, сочетающихся с болевым синдромом различной степени выраженности, нарушениями менструальной и репродуктивной функции. Критериями включения в основную группу являлось сочетание эндометриозных гетеротопий с клиническими проявлениями заболевания. Критерием исключения из основной группы являлось наличие эндометриозных гетеротопий, не имеющих клинических проявлений.

Возраст женщин обеих групп составлял от 19 до 45 лет, при этом средний возраст женщин основной группы составил $29,4 \pm 0,4$, средний возраст женщин группы контроля – $30,2 \pm 0,6$ ($p > 0,05$).

Методика обследования женщин включала в себя сбор анамнеза, осмотр и дополнительные диагностические мероприятия, подтверждающие выставленный диагноз: применение тестов функциональной диагностики; исследование факторов

роста (ЭФР, СЭФР, ТФР-б) и АМГФ в сыворотке крови иммуноферментным методом на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе CHEM WELL, Chemistry + ELISA/ CHEMWELL (Combi); определение гормонального профиля (содержание эстрадиола и прогестерона в динамике менструального цикла).

Статистическая обработка материала произведена на персональном компьютере IBM PC/AT – Pentium IV в среде Windows XP с использованием статистического программного пакета Statistica версии 6.0. Для всех параметров при статистической обработке вариационных рядов вычислялись значения средней арифметической (M -Mean), среднеквадратического отклонения (σ =Std. Dev.) и стандартная ошибка (t =Std. Error). Достоверность различий между показателями оценивалась с помощью t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление женщин по социальному статусу, характеру профессиональной деятельности, экологической обстановке в месте их проживания, уровню образования, перенесенной соматической и гинекологической заболеваемости не выявило различий в выделенных группах, что позволило считать последние репрезентативными.

Анализ менструальной функции показал, что у женщин сравниваемых групп возраст менархе соответствовал средним российским показателям. Он составил в основной группе $13,3 \pm 0,2$ лет, в контрольной – $14,7 \pm 0,3$ лет ($p < 0,001$).

Установлено, что у половины женщин с эндометриозной болезнью менструации были обильными, в то время как у 109 ($76,7 \pm 3,6\%$) женщин группы контроля они были умеренными. Скудная кровопотеря отмечена у 6 ($4,7 \pm 1,9\%$) пациенток основной группы и у 11 ($7,7 \pm 2,3\%$) женщин контрольной ($p > 0,05$). По длительности менструального кровотечения также были выявлены определенные различия. Так, у 75 ($58,6 \pm 4,4\%$) пациенток с эндометриозной болезнью менструации продолжались более 7 дней, в группе контроля такие сведения были получены только от 15 ($10,6 \pm 2,6\%$) женщин ($p < 0,001$).

Кроме того, 68 ($53,1 \pm 4,4\%$) пациенток с эндометриозной болезнью отметили альгоменорею, в то время как на болезненные менструации (преимущественно в первый день цикла) указали только 18 ($12,7 \pm 2,8\%$) женщин контрольной группы ($p < 0,001$). У остальных женщин в обеих группах менструации были безболезненными.

Длительность менструального цикла у женщин основной группы в среднем составила $25,6 \pm 0,2$ дня, в группе контроля – $28,5 \pm 0,3$ дня ($p < 0,001$).

В основной группе на менструальные циклы продолжительностью от 28 до 31 дня указали 37 ($28,9 \pm 4,0\%$) женщин, в контрольной группе – 61 ($42,9 \pm 4,1\%$) ($p < 0,05$). Антепонирующий менструальный цикл (23-27 дня) регистрировался у 69 ($53,9 \pm 4,4\%$) пациенток основной группы и у 38 ($26,7 \pm 3,7\%$) женщин группы

контроля ($p < 0,01$). Постпонирующий менструальный цикл (более 32 дней) отметили 22 ($17,2 \pm 3,3\%$) и 40 ($28,1 \pm 3,1\%$) женщин соответственно ($p < 0,05$).

В процессе обследования нами установлено, что у всех женщин группы контроля репродуктивная функция была сохранена, в то время как у женщин с эндометриозной болезнью частым осложнением являлось бесплодие. Проведенное исследование репродуктивной функции позволило установить, что на каждую женщину основной группы в среднем приходилось по $1,1 \pm 0,1$ беременности, в то время как в контрольной группе этот показатель был достоверно выше и составил $4,3 \pm 0,1$ ($p < 0,001$).

Отметим, что число беременностей, закончившихся рождением ребенка, также имело достоверную разницу: в основной группе $0,3 \pm 0,1$, в то время как в контрольной $1,5 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). Преждевременных родов в обеих группах зарегистрировано не было.

Поздних выкидышей (с рождением ребенка весом до 500 г) в основной группе приходилось $0,03 \pm 0,1$ на 1 женщину, в контрольной группе таких женщин не было совсем.

Число ранних самопроизвольных выкидышей у женщин основной группы в анамнезе составило $0,3 \pm 0,1$, группы контроля – $0,1 \pm 0,1$ ($p > 0,05$).

Кроме того, в группе контроля было больше число медицинских аборт, приходящихся на одну женщину: в основной группе этот показатель составил $0,4 \pm 0,1$, в контрольной – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). На наш взгляд, это объясняется различным числом зачатий в группах.

Таким образом, у значительного числа пациенток, страдающих эндометриозной болезнью, имелись первичные нарушения репродуктивной функции, которые в дальнейшем влекли за собой бесплодие и невынашивание беременности на ранних сроках.

Далее нами был проведен анализ структуры перенесенной экстрагенитальной патологии у женщин сравниваемых групп, который свидетельствовал о том, что у пациенток с эндометриозной болезнью в анамнезе было 314 заболеваний, т.е. по $2,5 \pm 0,1$ на каждую женщину. В группе контроля число заболеваний на одну женщину было достоверно меньше – $1,4 \pm 0,1$, т.е. 204 заболевания ($p < 0,001$).

Было выявлено, что женщины обеих групп наиболее часто болели детскими инфекциями, к которым по шифрам МКБ относятся такие состояния, как паротит, коревая краснуха, ветряная оспа и т.д. На них указали 109 ($85,1 \pm 3,1\%$) пациенток в основной группе против 51 ($35,9 \pm 4,0\%$) в группе контроля. Кроме детских инфекций женщины основной группы достоверно чаще указывали на такие патологии, как заболевания нервной системы (в частности, остеохондроз различных отделов позвоночника), системы пищеварения и эндокринной системы: 89 ($69,5 \pm 4,1\%$), 42 ($32,8 \pm 4,1\%$) и 38 ($29,7 \pm 4,0\%$).

В контрольной группе на эти заболевания (за исключением остеохондроза) женщины указывали несколько реже: 93 ($65,4 \pm 4,0\%$), 14 ($9,8 \pm 2,5\%$) и 25 ($17,6 \pm 3,2\%$) соответственно ($p > 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно). По остальным патологиям достоверных различий не выявлено. Укажем, что обострения или декомпенсации хронических заболеваний, по поводу которых женщины получали бы какую-либо терапию, в период обследования выявлено не было.

Анализ структуры перенесенных гинекологических заболеваний у женщин с эндометриозной болезнью свидетельствовал о том, что наиболее частыми состояниями до диагностики основного заболевания являлись воспаления внутренних половых органов, по поводу которых часть женщин получала лечение в стационаре.

Миома матки достаточно часто регистрировалась у женщин с эндометриозной болезнью – она занимала второе по частоте место в структуре перенесенных заболеваний у женщин основной группы. Зарегистрировано 29 ($22,6 \pm 3,7\%$) женщин с миомой матки в основной и только 2 ($1,4 \pm 1,0\%$) в контрольной группе ($p < 0,001$).

Кроме того, у женщин с эндометриозной болезнью имелись кисты яичников: у 19 ($14,8 \pm 3,1\%$) в основной и только у 4 ($2,8 \pm 1,3\%$) в контрольной группе ($p < 0,01$). Отмечались также дисфункциональные маточные кровотечения, которых у пациенток с эндометриозной болезнью было 15 ($11,7 \pm 2,9\%$), у женщин, вошедших в группу контроля, – только 2 ($1,4 \pm 1,0\%$) ($p < 0,001$).

По остальным нозологическим формам заболеваний достоверно значимых различий в группах не выявлено.

Всего на каждую женщину с эндометриозной болезнью приходилось по $1,3 \pm 0,2$ сопутствующих гинекологических заболеваний, в контрольной группе – $0,4 \pm 0,1$ (причем в основном это была бессимптомная миома матки малых размеров или эктопия шейки матки, подлежащая наблюдению и не отражающаяся на реализации репродуктивной функции) ($p > 0,05$).

Оценка гормонального профиля обследуемых женщин проводилась нами по тестам функциональной диагностики (в частности, сопоставлялась базальная температура с ультразвуковой картиной состояния яичников), а также определялось содержание эстрадиола-17_β (Э) и прогестерона (П) в сыворотке крови в различные фазы менструального цикла.

Проведенная в течение 3-х менструальных циклов сравнительная оценка показателей базальной температуры указывала на то, что менструальные циклы у подавляющего большинства женщин групп были овуляторными: у 117 ($91,4 \pm 2,5\%$) в основной и у 137 ($96,5 \pm 1,6\%$) в контрольной группе. Следует отметить, что у 16 ($11,3 \pm 2,7\%$) пациенток контрольной группы в одном из трёх менструальных циклов отмечена недостаточность второй фазы цикла, а у 3 ($2,1 \pm 1,2\%$) базальная температура была монофазной, что указывало на ановуляторные менструации. В

основной группе таких женщин было 12 ($9,3 \pm 2,6\%$) и 5 ($3,9 \pm 1,7\%$) соответственно ($p > 0,05$) (рис. 1).

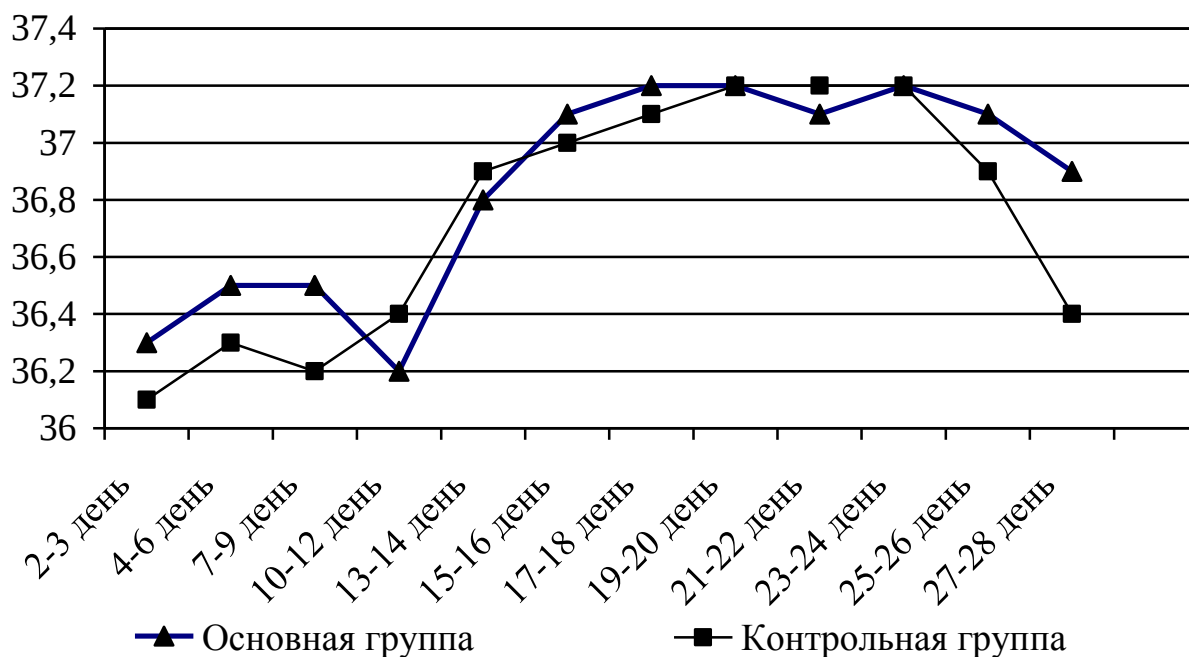


Рисунок 1. Усредненные показатели базальной температуры у женщин сравниваемых групп

У тех пациенток основной группы, у которых вторая фаза цикла была полноценной (по показателям базальной температуры), в 88 ($68,8 \pm 4,1\%$) случаях высокие цифры базальной температуры сохранялись до очередного менструального кровотечения, снижаясь только в 1-й день следующего менструального цикла.

Далее нами было проведено определение содержания эстрадиола- 17β как наиболее активной гормональной фракции в репродуктивном периоде и прогестерона в сыворотке крови.

Согласно лабораторным нормам у здоровых женщин репродуктивного возраста в сохраненном овуляторном менструальном цикле содержание эстрадиола варьирует в пределах 30-370 пг/мл, секреция прогестерона – 0-89 нмоль/л.

Проведенные нами исследования содержания указанных гормонов в сочетании с показателями тестов функциональной диагностики свидетельствовали о том, что достоверных различий средних показателей у женщин сравниваемых групп не выявлено.

Так, в основной группе средние показатели эстрадиола- 17β колебались в пределах от 20 до 295 пг/мл, при этом средние показатели в первой фазе менструального цикла составляли $39,3 \pm 4,5$ пг/мл. На 12-14 дни цикла среднее содержание эстрадиола в группе достоверно увеличивалось и составляло $142,5 \pm 3,1$ пг/мл. Во второй половине менструального цикла средние цифры содержания эстрадиола составили $31,2 \pm 5,3$ пг/мл.

Те же тенденции в изменении содержания эстрадиола наблюдались нами и в контрольной группе. Так, касаясь индивидуальных колебаний показателей эстрадиола у женщин контрольной группы, следует отметить, что их значения варьировали от 18 до 310 пг/мл. При этом среднее содержание гормона в первой фазе цикла составило $34,2 \pm 5,3$ пг/мл, в середине менструального цикла – $158,2 \pm 5,4$ пг/мл, а во второй фазе – $41,4 \pm 5,8$ пг/мл, что существенно не различалось с данными, полученными от пациенток, страдающих эндометриозной болезнью.

Результаты исследования секреции прогестерона в динамике менструального цикла также не имели достоверных различий в сравниваемых группах.

У женщин с эндометриозной болезнью индивидуальные показатели содержания прогестерона в первой половине менструального цикла не выходили за пределы базального уровня и составили $1,8 \pm 0,4$ нмоль/л, далее к 12-14 дню значение немного повысилось и составило $6,2 \pm 1,1$ нмоль/л, на 21-23 дни менструального цикла уровень прогестерона в крови составил $49,5 \pm 3,5$ нмоль/л. Аналогичные показатели содержания прогестерона в динамике менструального цикла отмечены у женщин контрольной группы: $2,2 \pm 0,6$, $7,3 \pm 0,8$ и $52,4 \pm 3,7$ нмоль/л соответственно.

Таким образом, проведенное нами исследование гормонального фона женщин с эндометриозной болезнью указывало на то, что у большинства обследованных сохранена овуляция, при этом лютеиновая фаза менструального цикла была полноценной. В то же время одним из основных симптомов эндометриозной болезни остается бесплодие, в связи с чем далее нами были рассмотрены иммунологические факторы, в частности содержание факторов роста ЭФР, СЭФР, ТФР- β и АМГФ в сыворотке крови. Это обусловлено необходимостью объяснения механизмов развития бесплодия у таких пациенток.

Исследования содержания ЭФР свидетельствовали о том, что тенденции к изменению рассматриваемого фактора роста на протяжении менструального цикла в обеих группах были одинаковые: в фолликулярной фазе менструального цикла значения были ниже, чем в лютеиновой, что закономерно, исходя из современных представлений о течении нормального менструального цикла.

Вместе с тем если в контрольной группе показатели ЭФР составили $218,6 \pm 5,1$, $235,4 \pm 5,2$ и $254,6 \pm 5,7$ пкг/мл, то у женщин с эндометриозной болезнью увеличение ЭФР ко второй фазе цикла было достоверно выше и отмечены показатели $224,7 \pm 3,2$, $302,4 \pm 3,7$ и $334,2 \pm 3,2$ пкг/мл ($p < 0,001$).

Значения СЭФР в обеих группах изменялись в соответствии с теми же тенденциями, что и показатели ЭФР: наблюдались наименьшие значения в начале менструального цикла и постепенное повышение их ко второй фазе. В контрольной группе эти показатели составили $80,5 \pm 10,2$, $83,0 \pm 9,2$ и $85,4 \pm 9,4$ пг/мл, причем достоверной разницы между начальными и конечными показателями СЭФР в крови на протяжении цикла выявлено не было. Рассматривая содержание СЭФР у женщин с эндометриозной болезнью, отметим: кроме того, что содержание указанного фактора роста у них было достоверно выше, чем в контрольной группе

(особенно ко второй фазе), и повышалось на протяжении цикла, во вторую фазу показатель СЭФР был достоверно выше, чем в начале цикла, – $74,8 \pm 5,2$, $102,5 \pm 5,6$ и $114,6 \pm 5,3$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Рассматривая далее ТФР- β , отметим, что его содержание также различалось как в разных группах обследуемых женщин, так и внутри каждой группы на протяжении менструального цикла. У женщин контрольной группы наблюдалась тенденция к снижению содержания ТФР- β к концу менструального цикла, причем показатели фактора роста в середине и второй фазе менструального цикла не имели достоверных различий. Те же изменения отмечены и у женщин с эндометриозной болезнью. Однако общее содержание фактора роста в основной группе было достоверно ниже, чем в контрольной: $8,4 \pm 0,2$, $7,5 \pm 0,3$ и $7,1 \pm 0,2$ нг/мл и $12,3 \pm 0,4$, $11,1 \pm 0,4$ и $10,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Исследования содержания АМГФ в сыворотке крови показали, что до середины цикла достоверных различий в группах по содержанию АМГФ не наблюдалось. В то же время на 21-24 дни цикла у женщин с эндометриозной болезнью уровень содержания АМГФ был достоверно ниже, чем у пациенток из контрольной группы. Так, в основной группе содержание АМГФ по дням цикла составило $28,6 \pm 4,5$, $2,2 \pm 0,5$ и $103,6 \pm 5,6$ нг/мл, в то время как в контрольной $30,6 \pm 3,9$, $2,8 \pm 0,4$ и $152,8 \pm 3,7$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2).

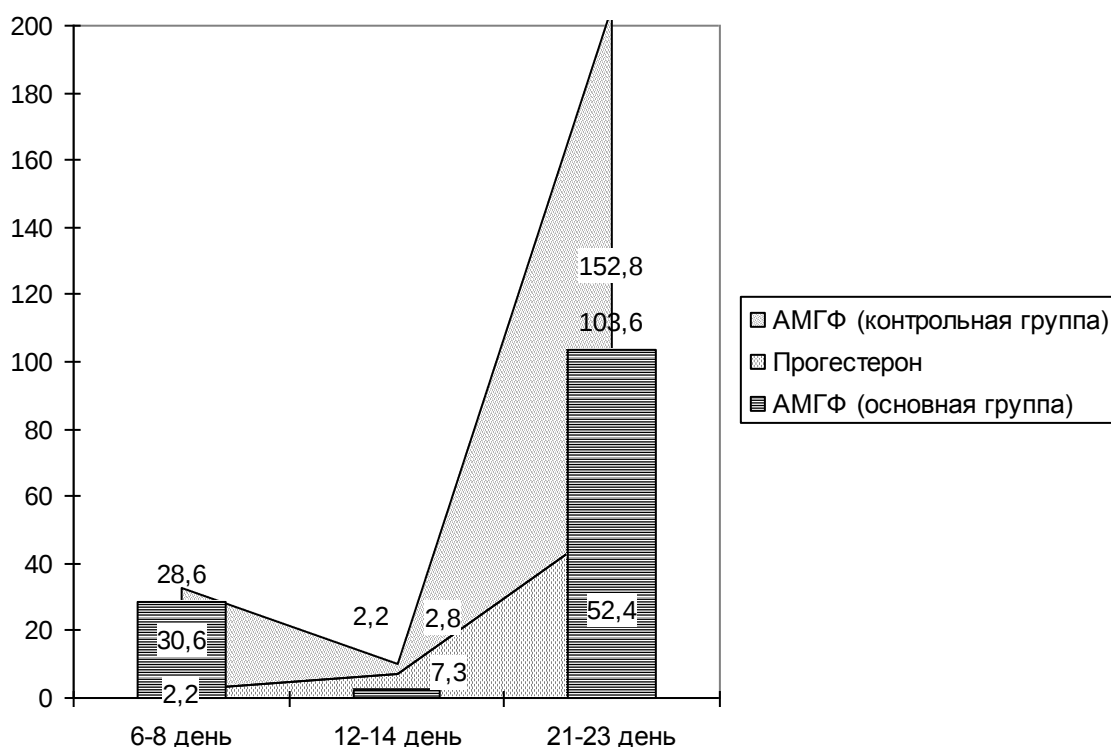


Рисунок 2. Соотношение АМГФ и прогестерона в динамике менструального цикла у женщин сравниваемых групп

Исследование содержания АМГФ в менструальной крови также показало различия: в основной группе среднее содержание АМГФ составило $38578,4 \pm 1325,8$ нг/мл, в контрольной группе – $47420,6 \pm 1520,4$ нг/мл ($p < 0,01$).

Лечение больных с эндометриозом, несмотря на общую тактику подходов, в большинстве случаев обусловлено локализацией и клиническими проявлениями заболевания. В нашем исследовании ведущим симптомом являлось бесплодие, в связи с чем тактика ведения больных предусматривала не только ликвидацию эндометриoidных гетеротопий, но и восстановление репродуктивной функции женщин.

Эффективность проведенного лечения оценивалась через 6 месяцев после его окончания по восстановлению полноценного менструального цикла, отсутствию признаков тазовых болей, диспареунии и очагов эндометриоза.

Конечной целью проведения терапии являлось наступление и вынашивание беременности без использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Отметим, что комплексное лечение проводилось всем 128 женщинам, страдающим эндометриoidной болезнью.

На первом этапе терапии эндометриоза нами использовалась лапароскопия (коагулирование и рассечение спаек проводилось с применением аппаратов: радиокоагулятор ЭХВЧ-200-01 (мод. 0202-3), 300 Вт, и LigaSure (США)).

Процесс предоперационной подготовки включал, помимо полного клинического обследования пациенток, коррекцию сопутствующих соматических заболеваний и метаболических расстройств, профилактику тромбоэмболических и септических осложнений.

Средняя продолжительность операции составила $54 \pm 3,0$ минуты. Объем кровопотери во время операции составил $80 \pm 9,5$ мл.

Во время операции обязательным компонентом являлось взятие биопсии из предполагаемых эндометриoidных очагов для гистологического подтверждения диагноза. Отметим отдельно, что при наличии эндометриoidных кист яичника особое внимание уделялось сохранению коры яичника при удалении ложа опухоли, с целью сохранения фертильных резервов яичника в послеоперационном периоде.

Всем 128 женщинам с эндометриoidной болезнью в процессе лапароскопии проведена хромогидротубация и коагуляция очагов эндометриоза. Кроме того, у 22,6% женщин выполнена цистэктомия эндометриoidной кисты, 21,9% пациенток понадобилась фимбриопластика, у 40,6% был проведен фимбриолизис, у 14,8% женщин удалена маточная труба, у 61,7% пациенток проведено рассечение спаек.

По окончании операции всем пациенткам проводилась интенсивная терапия по общепринятым схемам, послеоперационный период протекал активно.

В послеоперационном периоде продолжительность нахождения в стационаре составила в среднем $4,5 \pm 1,3$ дня.

После выписки из стационара все женщины переводились на консервативное лечение. Это был следующий этап терапии, на котором проводилось немедикаментозное лечение (строгое соблюдение гигиенического режима,

предусматривающего дозированную физическую нагрузку, психологическая коррекция, направленная на повышение уверенности в наступлении беременности и объяснении необходимости «медикаментозного климакса», физиолечение, в частности лазеротерапия, электрофорез с калием и йодом) и медикаментозное негормональное лечение (витаминоterapia, нестероидные противовоспалительные препараты, ферменты, пролонгированные агонисты гонадолиберина). После завершения терапии эндометриоза и ликвидации эндометриоидных очагов использовалась гормональная терапия (короткими курсами в послеоперационном периоде – монофазные гормональные низкодозированные оральные контрацептивы, гестагены).

С учетом репродуктивных намерений женщин, вошедших в основную группу, и клинических проявлений заболевания нами были выбраны несколько схем терапии эндометриоза, предусматривающих в том числе коррекцию сопутствующих соматических нарушений (в частности, ожирения).

Общая лечебная тактика предусматривала снятие у пациенток негативных эмоций, физического и психического переутомления, уменьшение или ликвидацию хронических интоксикаций (или инфекций). Лечение осуществлялось поэтапно. На первом этапе помимо проведения психокоррекции (совместно с психологом) оценивался характер питания и назначалась полноценная диета, предполагающая ограничение животных жиров, «быстрых» углеводов и продуктов, стимулирующих деятельность центральной нервной системы (крепкий чай, кофе, энергетические напитки). При наличии высокого индекса массы тела проводилась консультация диетолога и назначались разгрузочные диеты.

Физиотерапевтическое воздействие было направлено на повышение адаптационно-компенсаторного потенциала организма, что особенно важно у женщин после перенесенного оперативного лечения. Реабилитационный компонент физиотерапии включал профилактику формирования инфильтратов и спаек, купирование болевого синдрома. Нами применялись: магнитотерапия в импульсном режиме, лазеротерапия с трансвагинальным и абдоминальным электродами и ВЛОК (с учетом его гиполипидемического и антиоксидантного действия), а также электрофорез с калием и йодом.

Из медикаментозных средств нами использовались следующие:

1. Препараты для коррекции метаболических процессов – витамины группы А, Е и С, которые назначались с учетом фазы менструального цикла, а также витамины группы В.

2. Препараты для коррекции эмоциональных нарушений, связанных как с болевым синдромом, так и с проводимым оперативным вмешательством. Назначались транквилизаторы дневного действия – Hydazepam (производное 1,4-бензодиазепаина), Tofisopam (2,3-бензодиазепин), Mebicar (4-метил-4-азабициклооктандион). Все перечисленные препараты обладают антидепрессивным, противотревожным и вегетостабилизирующим действием.

Мебикар к тому же оказывает ноотропное, биокорректирующее адаптогенное и гиполипидемическое воздействие.

3. Следующей группой препаратов, используемых в комплексном лечении, были гепатопротекторы, которые назначались для профилактики печеночных расстройств у женщин, принимающих гормональные средства: эссенциале, карсил, метионин, орнитин.

Далее медикаментозная коррекция эндометриоза зависела от степени его распространения. В зависимости от этого пациентки были разделены нами на 2 подгруппы: в первую вошли 54 (42,2%) женщины с I степенью распространения эндометриоза (по Адамян); во вторую – 74 (57,8%) пациентки со II-IV степенью распространения гетеротопий.

Поскольку все обследованные женщины планировали беременность, в первой подгруппе в послеоперационном периоде нами использовались синтетические производные прогестерона во вторую фазу менструального цикла (дидрогестерон – 20 мг/сутки, утрожестан – 200 мг/сутки). Препараты назначались с 16-го по 25-й день менструального цикла для коррекции локальных изменений в эндометрии.

Во второй подгруппе в качестве патогенетической терапии эндометриоза (второй этап его лечения) нами использовались пептидные агонисты гонадотропин релизинг- гормонов (аГнРГ) – лейпрорелин, диферелин, бусерелин, гозерелин. Препараты применялись в течение 6 месяцев после проведения оперативного лечения.

После отмены аГнРГ в течение последующих 3 месяцев во вторую фазу менструального цикла нами также назначались производные прогестерона. В случае отсутствия беременности на протяжении 3 месяцев после отмены терапии женщинам рекомендовались вспомогательные репродуктивные технологии.

Отметим, что во второй подгруппе на фоне применения аГнРГ медикаментозная менопауза в течение первых трех месяцев использования препаратов наступила практически у всех пациенток. После отмены препаратов менструальный цикл восстановился через 1 месяц.

Эффективность терапии в первой подгруппе отмечена у 39 женщин ($72,2 \pm 6,1\%$), во второй – у 32 ($43,2 \pm 5,6\%$) ($p < 0,001$). Такие различия в показателях мы связывали с различной стадией развития эндометриоза, а также с иммунологическими изменениями, сопровождающими развитие эндометриозной болезни.

Таким образом, применение комплексной терапии в лечении эндометриозной болезни у женщин показало, что последовательное использование лечебных воздействий достаточно эффективно и при I степени распространения наружного эндометриоза восстановление репродуктивной функции достигается у 72,2% женщин. При распространении эндометриозных гетеротопий в большей степени в составе комплексной терапии необходимо

применение аГнРГ, однако эффективность восстановления генеративной функции у этих женщин значительно ниже и составляет только 43,2%.

Учитывая тот факт, что при обследовании наших пациенток выраженных гормональных нарушений до проведения комплексной терапии выявлено не было, в то время как обнаружены существенные различия в содержании факторов роста и АМГФ, мы в качестве дифференциального теста на восстановление генеративной функции через 3 месяца после окончания комплексной терапии провели исследование содержания факторов роста (ЭФР, СЭФР, ТФР) и АМГФ в сыворотке крови. Исследования были проведены нами в выделенных подгруппах, сравнение показателей пациенток с эндометриозной болезнью проводилось с данными здоровых женщин из группы контроля.

После проведения терапии достоверные различия с пациентками контрольной группы имели только женщины второй подгруппы в середине и во второй фазе менструального цикла ($308,4 \pm 4,1$ и $357,6 \pm 5,7$ пкг/мл). У пациенток, составивших первую подгруппу, аналогичные показатели практически сравнялись с показателями пациенток из группы контроля ($241,5 \pm 4,3$ и $262,7 \pm 5,3$ пкг/мл).

Отметим, что тенденции к изменению содержания факторов роста сохранялись. При этом наибольшие различия наблюдались по содержанию ТФР- β , различия во второй подгруппе были достоверно большими как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с первой подгруппой. С учетом того, что ТФР- β участвует в формировании воспалительного ответа и, соответственно, распространённости спаечного процесса, полученные результаты еще раз указывают на особое значение иммунологических изменений в генезе бесплодия при эндометриозной болезни, а также на связь между содержанием факторов роста и стадией распространения эндометриозной болезни.

Исследования АМГФ в группах указывали на разную степень восстановления фертильности пролеченных женщин в выделенных нами подгруппах.

Так, достоверные изменения АМГФ, указывающие в том числе на состояние эндометрия, зафиксированы только у пациенток второй подгруппы во вторую фазу менструального цикла, что подтверждается достаточно низким удельным весом наступления беременности в указанной подгруппе женщин.

Таким образом, анализ полученных результатов комплексной терапии женщин с эндометриозной болезнью позволил нам обозначить основные этапы оказания им медицинской помощи, направленной на восстановление репродуктивной функции.

I этап, на котором предполагается дифференцировка и установление диагноза эндометриозной болезни, мы рекомендуем проводить в условиях поликлиники, женской консультации или дневного стационара. На этом этапе всем пациенткам с любыми формами эндометриоза рекомендовано (помимо обследования, подтверждающего основной диагноз) проводить дополнительное исследование содержания факторов роста и АМГФ, коррекцию метаболических

изменений и эмоциональных расстройств, лечение сопутствующей соматической и гинекологической патологии, значимой для возможной после лечения беременности.

II этап предполагает хирургическое удаление эндометриoidных очагов и, соответственно, проходит в условиях стационара. При этом объем хирургического вмешательства определяется стадией распространения эндометриoidных гетеротопий и степенью развития спаечного процесса в малом тазу. На этом этапе важно максимальное сохранение коры яичников для обеспечения овариальных резервов, что существенно отражается на фертильных возможностях пациенток в послеоперационном периоде.

На III этапе лечение осуществляется в условиях женской консультации. В зависимости от стадии распространения эндометриoidных гетеротопий возможно как применение производных прогестерона во вторую фазу менструального цикла (в качестве послеоперационной терапии), так и «медикаментозная кастрация» с последующим использованием производных прогестерона. В качестве прогностического критерия наступления беременности после восстановления овуляторного менструального цикла можно использовать определение факторов роста и АМГФ, положительная динамика изменения которых свидетельствует о полноценности проводимого лечения.

Последующие реабилитационные мероприятия предусматривают продолжение коррекции метаболических изменений, а также гормональную поддержку последующей беременности.

Таким образом, предложенные нами критерии эффективности терапии эндометриoidной болезни позволят своевременно определить необходимость использования вспомогательных репродуктивных технологий, что важно для женщин старшего репродуктивного возраста, планирующих беременность.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный медико-социальный анализ показал, что у женщин с эндометриoidной болезнью достоверно чаще имеются указания на перенесенные хронические болезни миндалин, заболевания пищеварения и эндокринной системы: 11 ($8,6 \pm 2,4$), 42 ($32,8 \pm 4,1\%$) и 38 ($29,7 \pm 4,0\%$). Из патологий репродуктивной системы наиболее часто эндометриозу сопутствуют такие состояния, как миома матки 29 ($22,6 \pm 3,7\%$), кисты яичников 19 ($14,8 \pm 3,1\%$) и нарушения менструальной функции 15 ($11,7 \pm 2,9\%$).
2. Исследование специфических функций и преморбидного фона показало, что у женщин с эндометриoidной болезнью имелись первичные нарушения репродуктивной функции, которые проявлялись в бесплодии (одним из симптомов заболевания) и невынашивании беременности в ранние сроки ($0,3 \pm 0,1$ на 1 женщину основной группы).

3. Исследования гормонального профиля свидетельствовали о том, что у большинства обследованных женщин с эндометриозной болезнью была сохранена овуляция ($91,4 \pm 2,5\%$), при этом лютеиновая фаза менструального цикла была полноценной.
4. Изменения содержания факторов роста в крови женщин, страдающих эндометриозной болезнью, обладают определенной закономерностью, обусловленной их биологическим действием: эпидермальный ($271,5 \pm 2,8$ пкг/мл) и сосудисто-эндотелиальный факторы роста ($96,2 \pm 4,3$ пг/мл) достоверно выше, чем в группе контроля ($231,1 \pm 2,6$ пкг/мл и $81,4 \pm 4,2$ пг/мл, соответственно), и их содержание у женщин с эндометриозной болезнью в начале менструального цикла достоверно ниже, чем в его второй фазе. Значения трансформирующего фактора роста, наоборот, понижаются к концу менструального цикла и при этом значения ТФР- β в основной группе ($7,5 \pm 0,1$ нг/мл) достоверно ниже, чем в контроле ($11,2 \pm 0,2$ нг/мл) ($p < 0,01$).
5. Наиболее эффективна комплексная терапия у женщин с первой степенью распространения эндометриоза - $72,2 \pm 6,1\%$. Достоверным показателем восстановления репродуктивной функции у этих женщин может служить нормализация содержания АМГФ, в то время как показатели ТФР- β в большей степени отражают распространённость спаечного процесса.
6. Диагностический алгоритм для оценки степени активности клинически значимого эндометриоза у женщин предусматривает обязательное исследование содержания АМГФ и факторов роста в сыворотке крови до и после проведенного комбинированного лечения, положительная динамика изменения которых свидетельствует о полноценности проводимого лечения. В случае отсутствия динамики изменения рассматриваемых показателей целесообразно использование ВРТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе диспансеризации женщин с эндометриозной болезнью необходимо определение факторов роста и содержания альфа-2- микроглобулина фертильности, как показателей фертильности. Эти исследования целесообразно проводить до и после проведения комплексного лечения.
2. Терапию женщин с эндометриозной болезнью необходимо осуществлять в несколько этапов, предусматривающих дифференцировку и установление диагноза эндометриозной болезни, хирургическое удаление эндометриозных очагов и медикаментозные воздействия в послеоперационном периоде с последующими реабилитационными мероприятиями, направленными на восстановление функции органов и систем организма в целом.

3. Выбор компонентов комплексного лечения женщин с эндометриозом, планирующих реализацию репродуктивной функции, необходимо осуществлять с учетом распространенности эндометриoidных гетеротопий и спаечного процесса. У женщин с первой степенью распространения эндометриоза и положительной динамикой изменений факторов роста и АМГФ в сыворотке крови – возможно естественное наступление беременности с гормональной поддержкой в ранние сроки. Женщинам с отрицательной динамикой изменений факторов роста и АМГФ целесообразно проведение ВРТ третьим этапом комплексной терапии.
4. В процессе проведения хирургического этапа комплексной терапии женщин с эндометриозом необходимо учитывать овариальные резервы женщины и ограничивать объем хирургического вмешательства, затрагивающий кору яичников.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ибрагимова А.Р. Факторы риска в родах и послеродовом периоде у женщин с гипертонической болезнью / А.Р. Ибрагимова, В.И. Дегтярев, Н.В. Назаренко, Г.А. Михайлова, Т.Н. Еремина, Р.Н. Наумова, Н.Н. Хуторская // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. трудов. – Самара, 2014. – С. 30-32.
2. Ибрагимова А.Р. Сонографические особенности фетоплацентарного комплекса беременных, перенесших органосохраняющие операции на яичниках / А.Р. Ибрагимова, В.О. Катюшина, И.В. Моисеева, О.В. Тюмина, Е.Т. Мыцак, Л.И. Машкова, И.А. Козлова // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. трудов. – Самара, 2014. – С. 35-37.
3. Ибрагимова А.Р. Течение беременности и родов у женщин с новообразованиями яичников в анамнезе / А.Р. Ибрагимова, В.О. Катюшина, Ю.В. Болякина, Ю.А. Руденко, Т.Н. Еремина, Т.Ф. Чебурова, О.Н. Беленькая, В.С. Загоруйко // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. трудов. – Самара, 2014. – С. 40-43.
4. Ибрагимова А.Р. Клинические наблюдения за состоянием беременных женщин с недостаточностью фето-плацентарного комплекса / А.Р. Ибрагимова, Ю.М. Родкина, Ю.А. Руденко, А.В. Марочкин, С.Е. Козлов, В.А. Пономарев, Т.В. Ковалева // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. трудов. – Самара, 2014. – С. 65-68.
5. Ибрагимова А.Р. Анамнестические особенности беременных, перенесших комплексное лечение по поводу новообразования яичников / А.Р. Ибрагимова,

Л.С. Целкович, В.О. Катюшина, Е.П. Шатунова, О.В. Буханова, Е.А. Чернышова, Н.В. Назаренко, Н.В. Макарова // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. трудов. – Самара, 2014. – С. 74-77.

6. Ибрагимова А.Р. Современная роль ЭКО в лечении бесплодия / А.Р. Ибрагимова, Р.Б. Балтер, М.А. Богданова, О.В. Тюмина, И.В. Моисеева, М.Е. Столбова, О.А. Кравцова // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. трудов. – Самара, 2014. – С. 81-83.

7. Ибрагимова А.Р. Особенности нарушения репродуктивной функции в зависимости от местности проживания / А.Р. Ибрагимова, М.А. Богданова, О.А. Раевская, О.А. Кравцова, Ю.В. Болякина // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. трудов. – Самара, 2014. – С. 91-93.

8. Ибрагимова А.Р. Оценка содержания факторов роста и АМГФ в диагностике эндометриозной болезни / А.Р. Ибрагимова, Н.Н. Трефилова, О.В. Буханова, Ю.В. Руденко, О.Н. Беленькая // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. трудов. – Самара, 2014. – С. 93-95.

9. Ибрагимова А.Р. Оценка лабораторных методов исследования в диагностике эндометриозной болезни / А.Р. Ибрагимова, Н.Н. Трефилова, И.Е. Никулина, Ю.А. Руденко // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. трудов. – Самара, 2014. – С. 95-99.

10. Ибрагимова А.Р. Изучение клинического состояния больных с эндометриозной болезнью / А.Р. Ибрагимова, Н.Н. Трефилова, Л.С. Беликова // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья: сб. науч. трудов. – Самара, 2014. – С. 99-101.

11. Ибрагимова А.Р. Особенности содержания факторов роста и АМГФ у женщин с эндометриозной болезнью / А.Р. Ибрагимова // Аспирантский вестник Поволжья №1-2. – Самара, 2014. – С. 96-100.

12. Ибрагимова А.Р. Обоснование терапии эндометриозной болезни, ассоциированной с бесплодием / А.Р. Ибрагимова, Р.Б. Балтер // Аспирантский вестник Поволжья №1-2. – Самара, 2014. – С. 78-83.

13. Ибрагимова А.Р. Патогенетическое обоснование терапии бесплодия, ассоциированного с эндометриозом гениталий / А.Р. Ибрагимова // Аспирантский вестник Поволжья №2-3. – Самара, 2014. – С.47-51.

14. Ибрагимова А.Р. Оценка содержания факторов роста и АМГФ в диагностике и лечение эндометриозной болезни / А.Р. Ибрагимова // «Аспирантские чтения 2014». Материалы конференции с международным участием

«Молодые ученые XXI века – от современных технологий к инновациям». – Самара, 2014. – С.185-186.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:

1. Рационализаторское предложение «Способ дифференциальной диагностики степени активности клинически значимого эндометриоза у женщин с учетом содержания факторов роста и АМГФ (альфа-2- микроглобулина фертильности» № 294 от 01.12.2014.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГФ	– альфа-2-микроглобулин фертильности
ВЗГ	– воспалительные заболевания гениталий
ВМК	– внутриматочный контрацептив
ВМС	– внутриматочные средства
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ	– гонадотропный рилизинг-гормон
ГПП	– гиперпластические процессы
ДМК	– дисфункциональные маточные кровотечения
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИФА	– иммуноферментный анализ
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МК	– маточное кровотечение
МКБ-Х	– международная классификация болезней десятого пересмотра
НТГ	– негормональная терапия
НЭС	– нейроэндокринно-обменный синдром
П	– прогестерон
ПШМ	– патология шейки матки
ПЭ	– перенос эмбриона
СПМН	– синдром предменструального напряжения
СЭФР	– сосудисто-эндотелиальный фактор роста
ТФР- α	– трансформирующий фактор роста α
ТФР- β	– трансформирующий фактор роста β
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФР	– фактор роста
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
Э-17 β	– эстрадиол
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ЭФР	– эпидермальный фактор роста