

СЕРГИЕНЯ
ОЛЬГА ВАЛЕРЬЕВНА

КОМПЛЕКСНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В
ДИАГНОСТИКЕ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОРГАНОВ
МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН ПРИ БЕСПЛОДИИ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Официальные оппоненты: Яковлева Елена Константиновна
доктор медицинских наук, доцент кафедры
рентгенологии и радиационной медицины с
рентгенологическим и радиологическим
отделениями ФГБОУ ВО «Первый Санкт-
Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

Солопова Алина Евгеньевна
доктор медицинских наук, доцент кафедры
лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ
«Национальный медицинский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.
Кулакова» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» МО РФ

Защита состоится «__»_____ 2021 г. в ____ час. на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и на
сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «__»_____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Бесплодие – это неспособность супружеской пары к зачатию в течение 1 года при условии регулярной половой жизни без предохранения. У пациенток старше 35 лет диагноз «Бесплодие» выставляют при отсутствии беременности в течение 6 месяцев при регулярной половой жизни без применения средств контрацепции. В отличие от канонического определения в эпидемиологических исследованиях в определении бесплодия используют срок отсутствия беременности 2 года, а в демографических исследованиях – 5 лет (Колода Ю.А., Скворцова М.Ю., 2018).

Первичное бесплодие – отсутствие беременности от начала половой жизни. Вторичное бесплодие – бесплодие после одной или нескольких беременностей в анамнезе вне зависимости от того, каким путём они наступили и исхода. Абсолютное бесплодие – бесплодие, при котором зачатие невозможно (Подзолкова Н.М., Шамугия Н.Л., 2018).

На современном этапе развития науки и практики в 8-10,0% случаев установить причину бесплодия не представляется возможным. Другими словами, обследование по стандартным медицинским критериям не выявило причин того, чтобы беременность не наступала. В медицинской науке и в психологии данный феномен обозначен как «неясное», «неясной этиологии», «необъяснимое», «психогенное», «идиопатическое» бесплодие (Уварова С.Г., 2002; Сорокина Т.Т., 2003; Малкина - Пых И.Г., 2018).

Главными факторами женского бесплодия, по мнению многих авторов, (Jurkovic D., 2000; Schlieff R., Deichert U., 2001; Adamson G.D., 2010) являются: овариальная дисфункция (35-40%), нарушение проходимости маточных труб или трубно-перитонеальный фактор (14-30%). Маточный и шеечный фактор (10-15%), генитальный эндометриоз (9-15%) в настоящее время признаётся независимым фактором женского бесплодия. Доля и процент каждого из факторов часто существенным образом разнятся, что связано с популяционными, национальными различиями, возрастной структурой вступающих в брак и другими факторами. Например, доля трубно-перитонеального фактора бесплодия в России диагностирована у 54% женщин в возрасте от 19 до 41 года (Белкина А.А., 2000).

В течение 1990-ых годов исследования по бесплодию были необоснованно увеличены за счет специализированных методов диагностики, что привело к удорожанию протоколов обследования и увеличению временных затрат (Balasch J.,

2000; Mol B.W. et al., 2000). Поскольку материнский возраст является наиболее важным прогностическим фактором при бесплодии, то длительные по времени диагностические исследования не в интересах бесплодных пар (Andersen Nybo A-M. et al., 2000). Поэтому важно, чтобы диагностические процедуры были обоснованны и высокоинформативны. В связи с этим необходим универсальный диагностический метод комплексной неинвазивной диагностики, применение которого позволит выявить возможные причины женского бесплодия.

Таким образом, актуальность данной проблемы обусловлена трудностями визуализации морфологических и функциональных изменений органов малого таза у женщин репродуктивного возраста при бесплодии и отсутствием современной методики лучевой диагностики, что важно для выбора тактики ведения и лечения данной категории пациенток.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в протоколах обследования женщины при бесплодии применяют различные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновскую гистеросальпингографию (РГСГ), гистеро – и лапароскопию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), в том числе и магнитно-резонансную гистеросальпингографию (МР-ГГСГ). При этом информативность вышеперечисленных методик различная.

Одной из главных проблем РГСГ является значительное количество ложноотрицательных результатов по оценке проходимости маточных труб и, соответственно, ложноположительной диагностики непроходимости в интерстициальных отделах маточных труб, вследствие спазма маточных труб (Ludwin I. et al., 2017). Выполнение РГСГ может вызывать выраженный дискомфорт и болевые ощущения (Parsons A.K., 2001). При РГСГ не выявляются спаечные изменения и признаки эндометриоза, а также не четко оценивается состояние яичников.

Ультразвуковое исследование малого таза является первичным и основным методом диагностики патологии матки и придатков. Это связано с доступностью метода, а также его экономичностью и безвредностью. К факторам, снижающим диагностические возможности УЗИ, относят: малое поле обзора, низкую проникающую способность ультразвуковых волн, отсутствие стандартизованных плоскостей (Бабкина А.В., 2014; Озерская И.А., 2014; Адамян Л.В., 2015; Levens E.D., 2009; Maciel C., Tang Y., 2017).

Одной из методик УЗИ является гидросонография – это методика визуализации полых органов при введении в их полость жидкости, используемой в качестве

анэхогенного контрастного средства. В настоящее время трансвагинальная гидро-сонография и гистероскопия являются конкурирующими методами диагностики внутриматочной патологии (Atalas C., et al., 2007; Chenia F., Hofmeyr G.J. et al., 2017).

В визуализации матки, маточных труб и их проходимости применяется и рентгеновская компьютерная томография (КТ). Сообщается о высокой чувствительности и специфичности метода (для 64-рядной КТ) в диагностике внутриматочной патологии и проходимости маточных труб. Тем не менее, метод характеризуется и недостатками – невозможностью визуализировать патологию яичников, опасность анафилактических реакций при введении рентгеноконтрастных средств, болезненностью и лучевой нагрузкой (Прокоп М., 2011; Dawson P., 2001). Основным недостатком метода является низкая контрастность мягких тканей (Сергеев П.В., 2007; Hamm B., Forstner R., 2007).

Наибольшую распространенность в диагностике патологии органов малого таза у женщин, в том числе и при бесплодии получила МРТ (Столярова И.В., Станжевский А.А., Шаракова В.В., Яковлева Е.К. и соавт., 2016; Столярова И.В., Яковлева Е.К., Шаракова В.В., 2016; Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Быченко В.Г., Хабас Г.Н., 2019; Солопова А.Е., Дудина А.Н., Быченко В.Г., Рубцова Н.А., 2020; Frye R.E. et al., 2000; Hagspiel K.D. et al., 2000).

Рядом исследователей были продемонстрированы возможности МРТ в визуализации полости матки и проходимости маточных труб (Rouanet De Lavit J.P. et al., 2000; Wiesner W. et al., 2001), в которых с целью определения их проходимости применялось введение парамагнитного контрастного вещества в полость матки.

Однако, до настоящего времени остаются мало изученными вопросы диагностики функциональных и морфологических изменений при МРТ органов малого таза у женщин при бесплодии. Не разработана одномоментная комплексная методика МРТ, позволяющая получить информацию о структурных и функциональных изменениях органов малого таза. Не систематизирована и не обобщена МР-семиотика этих изменений. Не проведен сравнительный анализ информативности различных методов лучевой визуализации.

Цель исследования

Разработка диагностического алгоритма комплексной МРТ для одномоментного выявления структурных и функциональных изменений органов малого таза у женщин репродуктивного возраста с бесплодием.

Задачи исследования

1. Разработать одномоментную методику комплексной МРТ малого таза с использованием различных импульсных последовательностей и МР-гистеросальпингографии.
2. Провести анализ согласованности результатов комплексной МРТ и других методов лучевой диагностики, а также лапаро- и гистероскопии.
3. Оценить диагностическую информативность комплексной МРТ с определением чувствительности, специфичности, ложноположительных и ложноотрицательных результатов.
4. Разработать диагностический протокол комплексной оценки состояния органов малого таза, применение которого позволит с высокой надежностью прогнозировать дифференцированный подход в лечении женщин с нарушением репродуктивной функции.

Научная новизна исследования

Впервые разработана методика одномоментной комплексной МРТ органов малого таза у женщин с бесплодием, применение которой позволяет получить данные о структурных и функциональных изменениях.

Разработан диагностический алгоритм комплексной оценки состояния органов малого таза, применение которого позволит с высокой надежностью прогнозировать дифференцированный подход в лечении женщин с нарушением репродуктивной функции.

Проведен сравнительный анализ различных методов исследования (РГСГ, МР-ГСГ и лапаро-, гистероскопии) у женщин с нарушением репродуктивной функции.

Оценена диагностическая информативность МР-признаков выявленной патологии органов малого таза у женщин при бесплодии, а также эффективность методики комплексной МРТ с определением чувствительности, специфичности, ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны теоретические положения, совокупность которых подтверждена внедрением в клиническую практику одномоментной методики МРТ малого таза с использованием различных импульсных последовательностей и МР-ГСГ.

Разработана комплексная методика МРТ при обследовании женщин с бесплодием с применением МР-ГСГ для выявления функциональных и морфологических изменений органов малого таза у женщин при бесплодии.

Уточнены и обобщены МР-признаки функциональных и морфологических изменений органов малого таза у женщин при бесплодии.

Проведен анализ согласованности результатов комплексной МРТ и других методов лучевой диагностики, а также лапароскопии.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов. На первом этапе изучали отечественную и зарубежную литературу, посвященную данной проблеме.

На втором этапе для отработки методики МРТ и интерпретации МР-изображений были обследованы 153 женщины с клинически установленным диагнозом «Бесплодие».

На третьем этапе научной работы проведен статистический и сравнительный анализ данных МРТ с золотым стандартом – лапароскопией, с УЗИ и РГСГ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Магнитно-резонансная томография в комплексе с МР-гистеросальпингографией – уточняющий метод дифференциальной лучевой диагностики патологических изменений органов малого таза у женщин репродуктивного возраста при бесплодии. Применение данного метода позволяет одновременно провести морфологическую и функциональную диагностику патологий органов малого таза.

2. Комплексная МРТ с проведением МР-ГСГ характеризуется большей информативностью по сравнению с РГСГ и УЗИ. Выявленные изменения при комплексной МРТ коррелируют с результатами лапароскопии ($p < 0,001$).

3. На основании результатов комплексной МРТ с МР-ГСГ, а также данных лапаро- и гистероскопии возможно осуществление дифференцированного подхода к лечению женщин с нарушением репродуктивной функции.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность проведенного диссертационного исследования определяется достаточным количеством клинических наблюдений, репрезентативной выборкой пациентов, а также адекватной статистической обработкой результатов исследования. На основании полученных данных сформулированы положения, выводы и практические рекомендации.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: Невском радиологическом форуме (СПб., 2016); заседании Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб., 2016); VII Всероссийском научно-образовательном

форуме «Мать и Дитя – 2016» (СПб., 2016); Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (СПб., 2016); IX Междисциплинарная конференция по акушерству, перинатологии, неонатологии (СПб., 2016); научно-практических конференциях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (СПб., 2017, 2019).

Апробация работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по неонатологии, педиатрии, акушерству и гинекологии и научно-исследовательского отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 29.09.2020 года, протокол № 3.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, из них 5 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, в том числе 2 статьи в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу отделения МРТ Перинатального центра, а также используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Результаты диссертации использованы при выполнении Государственного задания «Разработка и внедрение новой методики магнитно-резонансной гистеро-сальпингографии при бесплодии» рег. № НИОКТР АААА-А18-118042390101-2.

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основе многолетних целенаправленных исследований.

Автор самостоятельно сформулировал и обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Лично автором была создана электронная база данных пациентов.

Диссертант лично обследовал 153 женщины, проведя им комплексную МРТ с МР-ГСГ. Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Методы статистической обработки результатов исследования

По результатам обследования была сформирована база данных в формате MS Excel. Для анализа мерных данных использовали программу PAST, в которой реализованы современные универсальные непараметрические алгоритмы построения

доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрэпа и Монте-Карло (Hammer A. et al., 2001).

В соответствии с международными (ICMJE, 2013) и отечественными (Хартия, 2017) руководящими принципами при оценке статистической значимости наблюдаемых эффектов ориентировались не только на p значения, но и на интервальные оценки (доверительные интервалы – ДИ) эффектов (различий, отношений, корреляций, согласованностей и т.д.).

Согласно рекомендациям, восходящим к Колмогорову А.Н. и подтвержденным около 50 лет спустя (Sterne S., Smith D., 2001) и обоснованным с бейзовской точки зрения (Johnson R., 2013; Colquhoun B., 2014), использовали значение 0,005 и меньше, как критический уровень значимости, поскольку преодоление уровня 0,05 следует рассматривать как очень слабое свидетельство против нулевой гипотезы (Benjamin A. et al., 2018).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, главы с результатами исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (163), включающего 53 отечественных и 110 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 24 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных пациентов и методов исследования

С учетом поставленных задач проведено комплексное МР-исследование органов малого таза, включающее традиционную МРТ и МР-ГСГ 153 пациенткам, средний возраст которых составлял $30 \pm 6,8$ лет, обратившимся амбулаторно или проходившим стационарное обследование и лечение по поводу бесплодия в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Наиболее частый возраст обследуемых женщин – от 30 до 39 лет, вес – 60-69 кг.

Общая характеристика групп обследованных.

Первичное бесплодие: I группа – 35 (41%), II группа – 51 (59%).

Вторичное бесплодие: I группа – 48 (71%), II группа – 19 (29%).

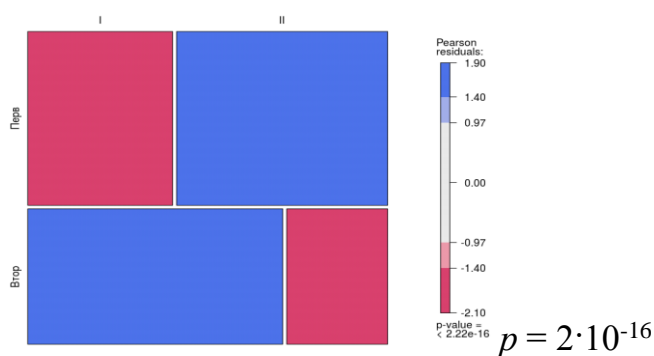


Рисунок 1 – Характеристика групп обследованных пациенток

Таким образом, преобладающее количество женщин было с первичным бесплодием ($n=86$), со вторичным бесплодием – 67 женщин. На мозаичной диаграмме наглядно представлено, что у женщин с первичным бесплодием чаще не были выявлены патологические изменения органов малого таза по данным гинекологического анамнеза, а у женщин с вторичным бесплодием преобладали патологические изменения органов малого таза ($p < 2 \cdot 10^{-16}$).

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Возраст женщин до 40 лет включительно.
2. Пациентки с бесплодием, проходящие первичное или дополнительное обследование, в связи с неэффективностью лечения бесплодия (3 и более неудачных попыток ЭКО в анамнезе).
3. Исключен мужской фактор бесплодия.
4. В анамнезе отсутствуют указания на хирургические вмешательства на органах репродуктивной системы.
5. В течение 6 мес. пациентки не получали гормональное лечение в связи с бесплодием.

Критерии исключения:

1. Пациентки, находящиеся на лечении по поводу заболеваний, исключающих наступление беременности (эндометриоз, иммунологическая несовместимость, изолированный мужской фактор бесплодия вне применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, схемы комбинированных оральных контрацептивов по разным причинам, инфекции, передающихся половым путем).
2. Абсолютные противопоказания к проведению МРТ: наличие в теле пациентки металлических объектов (ферромагнитные импланты, осколки, МРТ-несовместимые кардиостимуляторы).

3. Относительные противопоказания: боязнь замкнутого пространства; хроническая сердечная недостаточность; психические заболевания; невозможность длительно находиться в положении лежа.

Усовершенствованная методика МРТ малого таза

МРТ малого таза выполняли на установке «Espree» (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Для сбора данных применяли поверхностную матричную катушку для тела (CP Body Array Coil).

Начальные топограммы в трех плоскостях получали с использованием быстрой поисковой программы для малого таза «Localizer».

Для детальной визуализации структур малого таза в косой плоскости применяли ультрабыстрые импульсные последовательности HASTE (Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo). Параметры: число срезов – 20, толщина – 6 мм, TR/TE – 1100/123 ms, FOV – 400.

Для характеристики органов малого таза получали T2- и T1-взвешенные изображения (ВИ). T2-ВИ позволяют оценить взаиморасположение анатомических структур, их размеры, структуру, выявить аномалии, исследовать зональную анатомию стенки, а также наличие свободной жидкости и объемных образований.

Для уточнения тканевой дифференцировки использовали T1-ВИ в корональной или аксиальной плоскостях, что позволяло выявить продукты деградации крови и жировую ткань, оценить состояние лимфатических узлов.

Опцию подавления сигнала от жировой ткани при получении T2- и T1-ВИ применяли для дифференцировки геморрагии и жировой ткани.

Диффузионно-взвешенную МРТ использовали с двумя градиентными импульсами. Ограничение движения молекул воды при опухоли или отеке (воспалении) проявляется повышением МР-сигнала.

Разработанная методика МР-ГСГ для оценки проходимости маточных труб

Подготовка: перед проведением комплексной МРТ с МР-ГСГ врач-гинеколог устанавливал катетер в полость матки пациентке и фиксировал его в области внутреннего зева для того, чтобы не происходила регургитация контрастного вещества из полости матки во время его введения. Катетер с мягким баллоном емкостью 2-3 куб. см., длина катетера – 30 см (рисунок 1).



Рисунок 2 – Расположение катетера в полости матки (на МР-томограмме в сагиттальной плоскости указано стрелкой)

Сначала выполняли одну преконтрастную серию T1-ВИ быстрое градиентное эхо (T1-ВИ 3D FLASH), которая при небольшом времени сканирования обеспечивала высокую разрешающую способность. Далее в полость матки вводили контрастное вещество.

Контрастное усиление – гадолиний содержащее вещество (гадобутрол, 1 ммоль/мл) и физиологический раствор (0,9%, 15-20 мл). Именно такое соотношение контрастного вещества к физиологическому раствору (1:19 мл или 0,05% ммоль/мл) позволило более точно визуализировать контраст в полости матки и маточных трубах на изображениях при МР-ГСГ (Рисунок 2).



1:19 (мл) 3:17 (мл) 5:15 (мл) 15:5 (мл)

Рисунок 3 – Различное разведение контрастного вещества и физиологического раствора в шприце

В завершении исследования проводили постпроцессорную обработку: методика цифровой субтракции и построение MIP-реконструкций маточных труб.

Таким образом, проведение МРТ с введением контрастного вещества в полость матки (МР-ГСГ) позволило оценить контуры полости матки, ее форму, визуализировать очертания рогов, интрамуральную, истмическую и ампулярную части

маточных труб, степень проникновения контрастного препарата в брюшную полость и проходимость маточных труб.

Всем пациенткам были выполнены УЗИ, МРТ и МР-ГСГ. Рентгеновская ГСГ выполнялась на начальном этапе научной работы при отработке методики МР-ГСГ у 39 женщин; в последующем при получении большей информации при проведении МР-ГСГ от проведения РГСГ отказались вовсе.

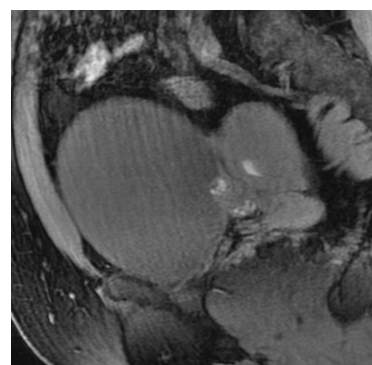
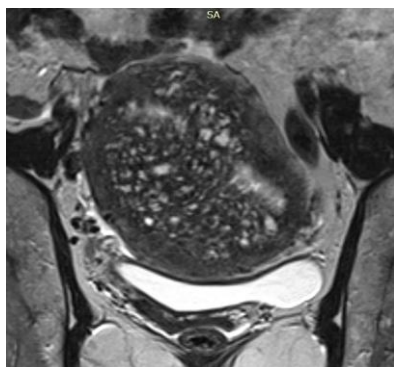
I группу (основную), составили 83 пациентки, у которых при комплексной МРТ были выявлены функциональные и/или морфологические изменения органов малого таза.

II группу (контрольную) составили 70 женщин, у которых при комплексной МРТ не были выявлены функциональные и/или морфологические изменения органов малого таза.

Результаты магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной гистеросальпинографии органов малого таза у женщин I (основной) группы

Лейомиомы были выявлены у 18 (21,6%) женщин: субмукозные (n=2), субсерозные (n=13), интрамуральные (n=3). Тип дегенерации у лейомиом наиболее часто был гиалиновый (n=16), реже кистозный и клеточный тип дегенерации (n=1, n=1, соответственно).

У 13 (15,6%) женщин по данным МРТ выявлены признаки аденомиоза матки: диффузная форма – n=8 (61,5%), узловатая – n=3 (23%), очаговая – n=2 (15,3%) – Рисунок 4 (а, б).



а – ВИ корональная плоскость;

б – T1-fs-ВИ сагиттальная плоскость

Рисунок 4а – Пациентка А., 34 года; и/б № 24257. Диффузная форма аденомиоза

Матка увеличена в размерах, шаровидной формы с гиперинтенсивными на T2-ВИ участками кистовидной перестройки по типу «швейцарского сыра»; в переходной соединительной зоне матки – гипертрофированные эндометриальные железы.

Рисунок 4б. Пациентка В., 32 года; 021VBN. Узловатая форма аденомиоза, эндометриоз маточно-пузырного углубления.

В матки визуализируется очаговое образование с кровоизлиянием с неровными контурами без деформации полости матки (основное отличие от лейомиом), что является специфичным признаком аденомиоза. Клетчатка между маткой и мочевым пузырем слева облитерирована за счет узлового фиброзного гипоинтенсивного на T2-ВИ инфильтрата с множественными мелкими гиперинтенсивными на T1-fs-ВИ кровоизлияниями, с признаками инвазии верхней стенки мочевого пузыря и передней стенки матки.

Наружный генитальный эндометриоз, по данным МРТ, выявлен у 29 (35%) женщины, из них у 19 (65,5%) – эндометриоидные кисты. При МРТ эндометриоидные кисты характеризуются гиперинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ и гетерогенным на T2-ВИ (часто с двухслойной структурой, с уровнем седиментации) (Рисунок 5).

Эндометриоз был верифицирован при проведении биопсии.

Полипы эндометрия были выявлены у 8 (9,6%) женщин I (основной) группы.



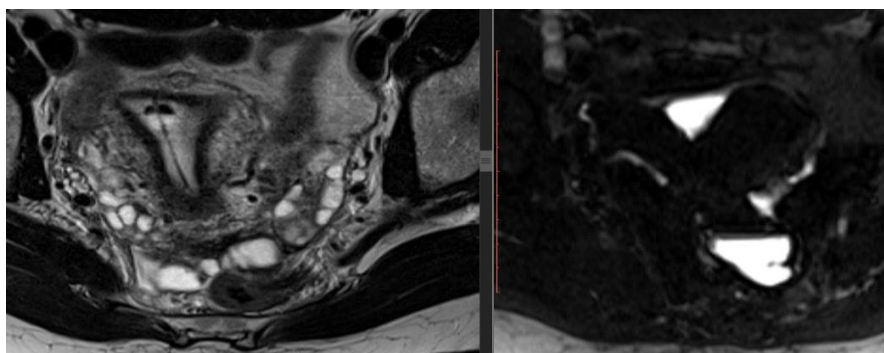
T2-ВИ сагиттальная плоскость

Рисунок 5 – Пациентка И. 36 лет; и/б № 24254. Наружный генитальный эндометриоз, сочетанная форма. Эндометриоидная киста левого яичника

Гипоинтенсивный сигнал на T2-ВИ с неровными лучистыми контурами и кровоизлиянием. Ретроцервикальное пространство облитерировано, контур матки в данной области неровный и нечеткий, прилежащая передняя стенка сигмовидной кишки деформирована за счет инвазии эндометриоидного инфильтрата (окружность). Эндометриоидная («шоколадная») киста в левом яичнике (стрелка).

Патология маточных труб женщин I (основной) группы.

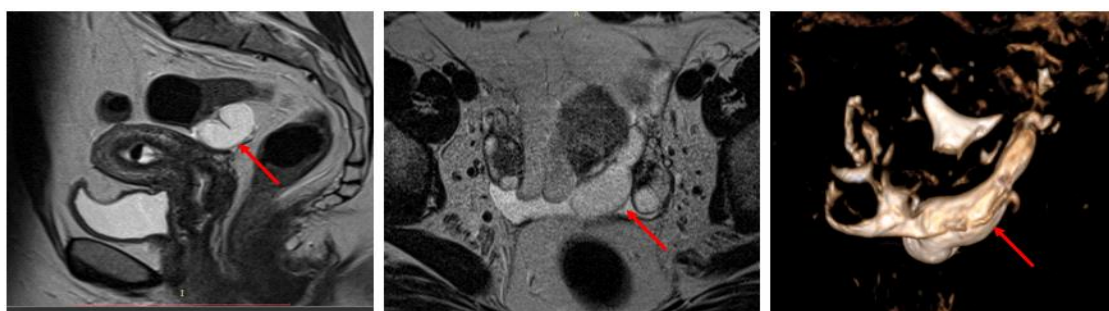
Расширение маточных труб (гидросальпинкс) выявлено у 8 (9,6%) женщин I (основной) группы (Рисунок 6, 7).



а – T2-ВИ аксиальная плоскость б – МР-ГСГ

Рисунок 6 (а, б) – Пациентка Е. 29 лет; и/б № 34254. Гидросальпинкс

Параовариально слева определяется расширенная и извитая маточная труба, заполненная неоднородным (белковым) содержимым. При МР-ГСГ – правая и левая маточные трубы (тонкие стрелки) не проходимы, дистальные отделы левой маточной трубы (толстая стрелка) выражено расширены. В тазовой брюшине и в области кишечных петель участков контрастного вещества не визуализируется.



T2-ВИ сагиттальная плоскость T2-ВИ аксиальная плоскость 3D Flash

а

б

в

Рисунок 7 (а, б, в). Пациентка О. 32 года; и/б № 35654. Гидросальпинкс

К задне-левой стенке матки прилежит расширенная и извитая маточная труба с неполными гладкими перегородками, содержимое однородное серозное, стенка толщиной до 1 мм. После введения контрастного вещества отмечается его частичное растекание по брюшине в отдалённые от ампулы места; колбообразно расширенные маточные трубы формируют «вентильный» гидросальпинкс (стрелка).

При проведении методики МР-ГСГ нарушение проходимости маточных труб выявлено у 7 (4,6%) пациенток. Проходимы маточные трубы были у 146 (95,4%) женщин.

Таким образом, в I (основной) группе с бесплодием преобладал эндометриоз (35%); однако мощность критерия $(1 - \beta) = 0,78$ с 95%-м ДИ от 0,55 до 0,94 недоста-

точно, чтобы утверждать, что при последующем повторении эксперимента будет получен такой же результат (эффект), значимый даже на самом снисходительном уровне значимости $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДАННЫХ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

Оценка диагностической информативности выявленной патологии у женщин при бесплодии при МРТ (MRI) и УЗИ (US) по сравнению с лапароскопией (DL)

Таблица 1 - Наружный генитальный эндометриоз (n=29; 35%)

НГЭ, DL vs. MRI						
TP	FP		FN		TN	
54	6		1		33	
Se	Sp	PPV	NPV	LR[+]	LR[-]	
0,90 0,96 1,00	0,70 0,83 0,93	0,80 0,89 0,95	0,85 0,94 0,99	3,2 5,7 13	9 24 190	
CUI[+]	0,81 0,88 0,96****		CUI[-]		0,74 0,82 0,90***	
НГЭ, DL vs. US						
TP	FP		FN		TN	
40	1		18		38	
Se	Sp	PPV	NPV	L R[+]	LR[-]	
0,56 0,68 0,79	0,87 0,95 0,99	0,87 0,95 0,99	0,55 0,67 0,79	5 14 110	2,1 3,0 4,6	
CUI[+]	0,55 0,67 0,80***		CUI[-]		0,57 0,66 0,75**	
				*		

**** - полезность отличная, *** - хорошая, ** - умеренная, * - ничтожная

Согласно таблице 1, чувствительность МРТ в выявлении НГЭ составляет 96% (95%-й ДИ от 90 до 100%), а специфичность – 83% (95%-й ДИ от 70 до 93%). При этом отношения правдоподобия показали, что МРТ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов – 5,7 (95%-й ДИ от 3,2 до 13) в пользу наличия болезни против ее отсутствия у пациенток, по сравнению с априорными шансами после получения у него положительного результата в сравнении с априорными шансами после получения у него отрицательного результата – 24 (95%-й ДИ от 9 до 190).

Таким образом, МРТ как диагностический тест для выявления НГЭ обладает высокой предсказательной способностью (прогностичностью). Индекс клинической полезности для позитивов и негативов – $\geq 0,81$ (отличная).

Чувствительность же УЗИ в выявлении НГЭ составляет 68% (95%-й ДИ от 56 до 79%), а специфичность – 95% (95%-й ДИ от 87 до 99%). При этом отношения правдоподобия показали, что УЗИ как основной метод диагностики имеет малые

доли апостериорных шансов – 14 (95%-й ДИ от 5 до 110) в пользу наличия болезни против ее отсутствия. Индекс клинической полезности для позитивов – 0,67 (95%-й ДИ от 0,55 до 0,80) – хорошая; для негативов – 0,66 (95%-й ДИ от 0,57 до 0,75) – хорошая.

Таким образом, УЗИ обладает низкой предсказательной способностью (прогностичностью) и может служить лишь скрининговым методом исследования для исключения или подтверждения болезни.

Таблица 2 - Эндометриоидная киста (n=19, 65% от 29 НГЭ)

Эндометриоидная киста, DL vs. MRI							
TP		FP		FN		TN	
44		2		1		56	
Se	Sp		PPV		NPV	LR[+]	LR[-]
0,88 0,96 0,99	0,88 0,95 0,99		0,85 0,94 0,99		0,91 0,97 1,00	8 19 90	14 22 180
CUI[+]		0,82 0,94 1,00****		CUI[-]		0,91 0,95 0,98****	
Эндометриоидная киста, DL vs. US							
TP		FP		FN		TN	
40		0		5		53	
Se	Sp		PPV		NPV	LR[+]	LR[-]
0,76 0,87 0,95	0,84 0,98 1,00		0,91 0,98 1,00		0,83 0,91 0,96	14 52 2000	4 8 20
CUI[+]		0,81 0,89 0,97****		CUI[-]		* 0,88 0,92 0,96***	

Согласно таблице 2, чувствительность МРТ в выявлении эндометриоидных кист составляет 96% (95%-й ДИ от 88 до 99%), а специфичность – 95% (95%-й ДИ от 88 до 99%). При этом отношения правдоподобия показали, что МРТ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов – 19 (95%-й ДИ от 8 до 90) в пользу наличия болезни против ее отсутствия. Индекс клинической полезности для позитивов и негативов – $\geq 0,81$ (отличная).

Таким образом, МРТ как диагностический тест для выявления эндометриоидных кист у женщин обладает высокой предсказательной способностью (прогностичностью).

Чувствительность УЗИ в выявлении эндометриоидных кист составляет 87% (95%-й ДИ от 76 до 95%), а специфичность – 98% (95%-й ДИ от 84 до 100%). Отношения правдоподобия показали, что УЗИ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов – 52 (95%-й ДИ от 14 до 2000) в пользу наличия болезни против ее отсутствия. Индекс клинической полезности для позитивов и негативов – $\geq 0,81$ (отличная).

Таблица 3 - Гемато/гидросальпинкс (n=8; 9,6%)

Гемато/гидросальпинкс, DL vs. MRI							
TP		FP		FN		TN	
9		3		0		86	
Se	Sp	PPV		NPV		LR[+]	LR[-]
0,69 0,91 1,00	0,91 0,96 0,99	0,46 0,71 0,91		0,96 0,99 1,00		9 21 74	3 11 380
CUI[+]		0,51 0,75 1,00***		CUI[-]		0,94 0,97 0,99****	
Гемато/гидросальпинкс, DL vs. US							
TP		FP		FN		TN	
9		0		0		86	
Se	Sp	PPV		NPV		LR[+]	LR[-]
0,69 0,91 1,00	0,96 0,99 1,00	0,68 0,91 1,00		0,96 0,99 1,00		21 80 3100	3 11 390
CUI[+]		0,51 0,75 1,00***		CUI[-]		0,94 0,97 0,99****	

Согласно таблице 3, чувствительность МРТ в выявлении гемато/гидросальпинкса составляет 91% (95%-й ДИ от 69 до 100%), а специфичность – 96% (95%-й ДИ от 91 до 99%). Отношения правдоподобия показали, что МРТ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов – 21 (95%-й ДИ от 9 до 74) в пользу наличия болезни против ее отсутствия. Индекс клинической полезности для позитивов – 0,75 (95%-й ДИ от 0,51 до 1,00) – хорошая; для негативов – 0,97 (95%-й ДИ от 0,94 до 0,99) – отличная. Чувствительность УЗИ в выявлении гемато/гидросальпинкса составляет 91% (95%-й ДИ от 69 до 100%), а специфичность – 99% (95%-й ДИ от 96 до 100%). Отношения правдоподобия показали, что УЗИ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов – 80 (95%-й ДИ от 21 до 3100). Индекс клинической полезности для позитивов – 0,75 (95%-й ДИ от 0,51 до 1,00) – хорошая; для негативов – 0,97 (95%-й ДИ от 0,94 до 0,99) – отличная.

Таблица 4 - Полипы эндометрия (n=8; 9,6%)

Полипы, DL vs. MRI							
TP		FP		FN		TN	
6		4		1		91	
Se	Sp	PPV		NPV		LR[+]	LR[-]
0,47 0,78 0,97	0,90 0,95 0,98	0,31 0,58 0,83		0,94 0,98 1,00		6 15 46	2 4 30
CUI[+]		0,15 0,51 0,88**		CUI[-]		0,92 0,95 0,98****	
Полипы, DL vs. US							
TP		FP		FN		TN	
8		6		2		82	
Se	Sp	PPV		NPV		LR[+]	LR[-]
0,48 0,75 0,94	0,86 0,92 0,97	0,32 0,58 0,79		0,92 0,97 0,99		5 10 24	2 4 15
CUI[+]		0,14 0,46 0,78*		CUI[-]		0,87 0,91 0,95****	

Согласно таблице 4, чувствительность МРТ в выявлении полипов эндометрия составляет 78% (95%-й ДИ от 47 до 97%), а специфичность – 95% (95%-й ДИ от 90 до 98%). Отношения правдоподобия показали, что МРТ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов – 15 (95%-й ДИ от 6 до 46). Индекс клинической полезности для позитивов – 0,51 (95%-й ДИ от 0,15 до 0,88) – умеренная; для негативов – 0,95 (95%-й ДИ от 0,92 до 0,98) – отличная.

Чувствительность УЗИ при выявлении полипов эндометрия составляет 75 (95%-й ДИ от 48 до 94%), а специфичность – 92% (95%-й ДИ от 86 до 97%). Отношения правдоподобия показали, что УЗИ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов 10 (95%-й ДИ от 5 до 24) в пользу наличия болезни против ее отсутствия. Индекс клинической полезности для позитивов – 0,46 (95%-й ДИ от 0,14 до 0,78) – ничтожная; для негативов - 0,91 (95%-й ДИ от 0,87 до 0,95) – отличная.

Таблица 5 - Проходимость маточных труб

Маточные трубы, DL vs. MRI																							
TP		FP		FN		TN																	
5		1		0		97																	
<i>Se</i>		<i>Sp</i>		<i>PPV</i>		<i>NPV</i>		<i>LR[+]</i>		<i>LR[-]</i>													
0,47	0,86	1,00	0,95	0,98	1,00	0,42	0,75	0,96	0,96	0,99	1,00	14	43	350	2	4	230						
<i>CUI[+]</i>			0,55			0,83			1,00****			<i>CUI[-]</i>			0,98			0,99			1,00****		

Согласно таблице 5, чувствительность МРТ в оценке проходимости маточных труб составляет 86% (95%-й ДИ от 47 до 100%), а специфичность – 98% (95%-й ДИ от 9 до 100%). Отношения правдоподобия показали, что МРТ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов 43 (95%-й ДИ от 14 до 350). Индекс клинической полезности для позитивов и негативов – $\geq 0,81$ – отличная.

Оценка качества и диагностической информативности признаков выявленной патологии органов малого таза у женщин при бесплодии и определение степени соответствия между МРТ и УЗИ, МРТ и диагностической лапароскопией при использовании каппа-анализа Cohen (к)

Если показатели к менее 0,4 – это низкая степень, от 0,41 до 0,75 – средняя степень, от 0,76 и более – высокая степень соответствия.

Для количественного определения миомы матки показатель степени соответствия между МРТ и УЗИ – к (Cohen's kappa) составил 0,91 0,96 1,01; $p=10^{-6}$; между МРТ и диагностической лапароскопией – к (Cohen's kappa)=0,94 0,98 1,02; $p<10^{-6}$

¹⁶, а также между УЗИ и диагностической лапароскопией – к (Cohen's kappa) = 0,96 0,98 1,00; $p < 10^{-16}$.

Таким образом, при количественном определении миом матки врач ориентируется на МРТ, УЗИ и диагностическую лапароскопию одинаково.

НГЭ: степень соответствия между МРТ и УЗИ – к (Cohen's kappa) = 0,39 0,54 0,69; $p = 8 \cdot 10^{-9}$, между МРТ и лапароскопией – к (Cohen's kappa) = 0,66 0,78 0,91; $p = 10^{-14}$, а также между УЗИ и лапароскопией – к (Cohen's kappa) = 0,48 0,62 0,76; $p = 9 \cdot 10^{-9}$.

Таким образом, при определении наружного генитального эндометриоза врач больше ориентируется на собственную оценку МРТ и диагностическую лапароскопию.

Эндометриоидные кисты: степень соответствия между МРТ и УЗИ – к (Cohen's kappa) = 0,74 0,84 0,95; $p < 10^{-16}$, между МРТ и лапароскопией – к (Cohen's kappa) = 0,88 0,94 1,00; $p < 10^{-16}$, а также между УЗИ и лапароскопией – к (Cohen's kappa) = 0,82 0,90 0,99; $p < 10^{-16}$.

Таким образом, при определении эндометриоидных кист врач ориентируется на собственную оценку МРТ, УЗИ и диагностическую лапароскопию.

Гемато/гидросальпинкс: степень соответствия между МРТ и УЗИ – к (Cohen's kappa) = 0,66 0,84 1,02; $p < 10^{-16}$, между МРТ и лапароскопией – к (Cohen's kappa) = 0,66 0,84 1,02; $p < 10^{-16}$, а также между УЗИ и лапароскопией – к (Cohen's kappa) = 1,00 1,00 1,00; $p < 10^{-16}$.

Таким образом, при определении гемато/гидросальпинкса врач больше ориентируется на УЗИ и диагностическую лапароскопию.

Полип эндометрия: степень соответствия между МРТ и УЗИ – к (Cohen's kappa) = 0,26 0,55 0,85; $p = 10^{-8}$, между МРТ и гистероскопией – к (Cohen's kappa) = 0,42 0,68 0,94; $p = 3 \cdot 10^{-12}$, а также между УЗИ и гистероскопией – к (Cohen's kappa) = 0,40 0,63 0,86; $p = 10^{-13}$.

Отмечается средняя степень соответствия между результатами МРТ, УЗИ и диагностической лапароскопии при определении полипов в полости матки.

Проходимость маточных труб: степень соответствия между МРТ и диагностической лапароскопии – к (Cohen's kappa) = 0,72 0,90 1,09; $p < 10^{-16}$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе разработана и внедрена в клиническую практику новая методика МР-ГСГ в комплексе с другими импульсными последовательностями при обследовании пациенток с бесплодием, применение которой позволяет за одно

исследование получить данные о структурных и функциональных изменениях органов малого таза.

Применение гадолиний содержащего вещество (гадобутрол, 1 ммоль/мл) и физиологического раствора (0,9%, 15-20 мл) позволило неизменно и более точно визуализировать контраст в полости матки и маточных трубах на изображениях при МР-ГСГ.

В отличие от работ других авторов (Wiesner W. et al., 2001; Hamm B., Forstner R., 2007) разработана одномоментная комплексная методика МРТ, применение которой позволило получить информацию о структурных и функциональных изменениях органов малого таза у женщин с бесплодием.

В результате проведенной работы доказана более высокая информативность МРТ в выявлении как структурных, так и функциональных (проходимость маточных труб) изменений. В определении трубного и маточного факторов бесплодия информативность МРТ приближается к «золотому стандарту» – лапароскопии.

Результатом данной работы является предложенный протокол комплексной оценки органов малого таза, включающий данные МРТ с МР-ГСГ, лапаро- и гистероскопии, который может использоваться для дифференцированного подхода в лечении женщин с нарушением репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная магнитно-резонансная томография с одномоментным проведением МР-гистеросальпингографии является высокоинформативным методом оценки морфологических и функциональных изменений органов малого таза у женщин с бесплодием. Метод является эффективным и безопасным, его использование следует рассматривать в качестве необходимого этапа в комплексе диагностических мероприятий при бесплодном браке у женщин с сопутствующими заболеваниями органов малого таза.

2. Магнитно-резонансная томография по чувствительности, специфичности, предсказательных вероятностей и отношений правдоподобий обладает более высокой диагностической точностью по сравнению с УЗИ в выявлении сопутствующих структурных изменений органов малого таза (эндометриоз, аденомиоз, лейомиомы, полипы эндометрия, гемато/гидросальпинксы) и функциональных нарушений (проходимость маточных труб).

В определении трубного и маточного факторов бесплодия информативность МРТ приближается к «золотому стандарту» – лапароскопии.

3. Чувствительность МРТ в выявлении наружного генитального эндометриоза, эндометриоидных кист, гемато/гидросальпинкса, полипов эндометрия составляет – 96%, 96%, 91% и 78%, соответственно. Специфичность метода – 83%, 95%, 96% и 95%, соответственно. Чувствительность МРТ с МР-ГСГ при оценке проходимости маточных труб составляет 86%, а специфичность метода – 98%.

4. Предложенный алгоритм комплексной оценки состояния матки и придатков, а также маточных труб, включающий МРТ с МР-ГСГ, лапаро- и гистероскопию, является основанием для дифференцированного подхода в лечении женщин с нарушением репродуктивной функции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Магнитно-резонансную томографию женщинам с диагнозом «Бесплодие» рекомендовано проводить в совокупности с МР-гистеросальпингографией для выявления морфологических и функциональных изменений органов малого таза за одно исследование.

2. Перед проведением комплексной МРТ и МР-ГСГ целесообразно врачом-гинекологом установить катетер в полость матки пациентке с фиксацией его в области внутреннего зева для предотвращения регургитации контрастного вещества из полости матки во время его введения. Катетер с мягким баллоном емкостью 2-3 куб. см., длина катетера – 30 см.

3. Контрастное усиление при МР-ГСГ – гадолиний содержащее вещество (гадобутрол, 1 ммоль/мл) и физиологический раствор (0,9%, 15-20 мл). Такое соотношение контрастного вещества к физиологическому раствору (1:19 мл или 0,05% ммоль/мл) позволило более точно визуализировать контраст в полости матки и маточных трубах на изображениях при МР-ГСГ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие перспективы могут быть связаны с разработкой и применением новых современных методик МРТ, а также более широким внедрением данного диагностического метода в Перинатальных центрах страны с целью уменьшения использования рентгеновской гистеросальпингографии, тем самым «избегая» лучевой нагрузки. Перспективным является использование искусственного интеллекта в дальнейшей разработке данной темы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сергиеня, О.В. Возможности магнитно-резонансной гистеросальпингографии при бесплодии у женщин раннего репродуктивного возраста / О.В. Сергиеня, А.С. Лепехина, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Трансляционная медицина.** – 2019. – №5 (6). – С. 15-21.
2. Сергиеня, О.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике эндометриоза / О.В. Сергиеня, А.Ю. Ефимцев, Г.Е. Труфанов и соавт. // **Трансляционная медицина.** – 2019. – №6(6). – С. 40-50.
3. Сергиеня, О.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в визуализации структурных изменений органов малого таза у женщин репродуктивного возраста при бесплодии / О.В. Сергиеня, Е.А. Юхно, Е.А. Павловская и соавт. // **Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR).** – 2018. – №8 (1). – С. 119-128.
4. Сергиеня, О.В. Магнитно-резонансная гистеросальпингография: методика исследования, клиническое применение / О.В. Сергиеня, Е.В. Богатырева, И.В. Горелова и соавт. // **Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR).** – 2018. – №8 (4). – С. 165-171.
5. Сергиеня, О.В. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в оценке структур малого таза у женщин с лейомиомами матки при планировании эмболизации маточных артерий / Е.А. Павловская, Е.А. Юхно, Г.Е. Труфанов и соавт. // **Трансляционная медицина.** – 2016. – №3(5). – С. 64-74.
6. Сергиеня, О.В. Возможности МРТ в дифференциальной диагностике доброкачественных образований яичников у женщин репродуктивного возраста / Е.А.Юхно, О.В. Сергиеня, Г.Е. Труфанов и соавт. // **Материалы Невского радиологического форума (НРФ-2014).** – 2014. – 240 с.
7. Сергиеня, О.В. Возможности МР-гистеросальпингографии: первый опыт применения / О.В. Сергиеня, Е.А.Юхно, Г.Е. Труфанов и соавт. // **Материалы Невского радиологического форума (НРФ-2015).** – 2010. – 306 с.
8. Сергиеня, О.В. Магнитно-резонансная гистеросальпингография: достижения, проблемы и перспективы развития / О.В. Сергиеня, Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин // **Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству.** – 2016. – 152 с.

9. Сергиеня, О.В. Возможности МР-гистеросальпингографии: методика исследования, клиническое применение / О.В. Сергиеня, Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин // Материалы научного Форума «Алмазовские чтения». – 2016. – 134 с.

10. Сергиеня, О.В. Магнитно-резонансная гистеросальпингография в совокупности с традиционным МРТ-исследованием органов малого таза у женщин при бесплодии: методика исследования, клиническое применение / Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин // Трансляционная медицина. – 2016. – №2(4). – 167 с.

11. Сергиеня, О.В. Роль МРТ с контрастным усилением в отборе пациенток для проведения эмболизации маточных артерий / Е.А. Павловская, Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин // Материалы научного конгресса «Радиология-2017». – 2017. – 109 с.

12. Сергиеня, О.В. Магнитно-резонансная гистеросальпингография в совокупности с традиционным МР-исследованием органов малого таза у женщин при бесплодии / О.В. Сергиеня, Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин // Материалы научного конгресса «Радиология-2017». – 2017. – 248 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

МРТ – магнитно-резонансная томография

МР – магнитно-резонансный (ое, ая, ые)

МР-ГСГ – магнитно-резонансная гистеросальпингография

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

РГС – рентгеновская гистеросальпингография

T1-ВИ – T1-взвешенное изображение

T2-ВИ – T2-взвешенное изображение

УЗИ – ультразвуковое исследование

FLASH – Fast Low Angle Shot – быстрая экспозиция с малым углом отклонения