

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Санкт-Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЙ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ (обзор литературы)	14
1.1. Краткие сведения о классификации, этиологии и патогенезе женского бесплодия	14
1.2. Лучевые методы исследования в визуализации структурных и функциональных изменений органов малого таза у женщин при бесплодии.	25
1.2.1. Рентгенологическая гистеросальпингография и селективная сальпингография.....	25
1.2.2. Ультразвуковое исследование.....	31
1.2.3. Рентгеновская компьютерная томография.....	41
1.2.4. Магнитно-резонансная томография. Магнитно-резонансная гистеросальпингография	43
1.2.5. Хирургические диагностические и лечебно-диагностические методы в комплексном исследовании репродуктивной системы женщины.....	45
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	51
2.2. Методы исследования.....	63
2.2.1. Ультразвуковые исследования.....	63
2.2.2. Рентгеновская гистеросальпингография.....	65
2.2.3. Эндоскопические методы.....	68
2.2.4. Комплексная Магнитно-резонансная томография с МР- гистеросальпингографией.....	70
2.3. Методы сбора, хранения и статистической обработки данных медицинского	

обследования с обоснованием использованных методов статистики и статистических программ.....	80
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ГИСТЕРОСАЛЬПИНОГРАФИИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ	86
3.1. Результаты магнитно-резонансной томографии у женщин основной (I) группы.....	86
3.2. Результаты магнитно-резонансной томографии у женщин контрольной (II) группы.....	105
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	106
ВЫВОДЫ	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ	154

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

ВВЕДЕНИЕ

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 шейный фактор (10-15%), генитальный эндометриоз (9-15%) в настоящее время признаётся независимым

фактором женского бесплодия. Доля и процент каждого из факторов часто существенно 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 V.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 обоснованы 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-ГСГ). 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 гидросонография 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 рентгено-

контрастных 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-гистеро-сальпингографии.

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 ложно-отрицательных 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 гистеросальпингографии 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%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 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 34 таблицами, 35 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЙ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ (обзор литературы)

1.1. Краткие сведения о классификации, этиологии и патогенезе женского бесплодия

Бесплодие – 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 более регулярной половой жизни без применения средств контрацепции. В отличие от канонического определения бесплодия в эпидемиологических исследованиях в определении бесплодия используют срок отсутствия беременности 2 года, а в демографических исследованиях - 5 лет (Подзолкова Н.М, Колода Ю. А.,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 (естественный или искусственный) и исхода. Абсолютное бесплодие – бесплодие, при котором зачатие невозможно (Подзолкова Н.М., Колода Ю. А., 2018).

В клинической практике наиболее часто используется следующая классификация бесплодия, отражающая основные причины (Фролова О.Г., 2004; Савельева Г.М., 2019):

- мужское бесплодие;
- эндокринное;
- трубно-перитонеальное;
- эндометриоз-ассоциированное;
- маточное;
- иммунологическое;

- идиопатическое;
- сочетанное.

В Российской Федерации трубно-перитонеальная форма женского бесплодия диагностируется у 54% женщин в возрасте от 19 до 41 года (Белкина А.А., 2000), при первичном бесплодии – 42,5-80,5%, при вторичном – 48,2-73,1% (Пшеничникова Т.Я., 1991). По зарубежным данным трубный фактор встречается в 30-85% случаях, перитонеальная форма – в 9,4-34% (Хадсон Б., Пепперелл Р. Дж., 1986; Lavy Y et al., 2004).

Вследствие репродуктивного старения в настоящее время отмечается увеличение частоты бесплодия. Вероятность бесплодия у женщин 35-44 лет вдвое выше чем в возрасте 30-34 лет (Подзолкова Н.М., Колода Ю. А., 2018).

Незначительное снижение продуктивности отмечается с 27-28 лет, более выраженное происходит между 35 и 40 годами, а к 45 годам репродуктивная способность приближается к нулю (Колода Ю.А., Скворцова М.Ю., 2018).

Причинами снижения фертильности в позднем репродуктивном возрасте по данным многих авторов (Саидова Р.А., 2002; Серебрянникова К.Г., 2004; Nassold T et al., 2009) являются:

1. Уменьшение овариального резерва.
2. Снижение качества ооцитов (высокая частота хромосомных аномалий).
3. Высокая частота сопутствующих гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

Главными факторами женского бесплодия по мнению многих авторов (Schlief R., Deichert U., 1991; Jurkovic D., 2000; Adamson G.D., 2010) являются:

1. Овариальная дисфункция (35-40%).
2. Нарушение проходимости маточных труб или трубно-перитонеальный фактор (14-30%).
3. Маточный и шеечный фактор (10-15 %).

4. Генитальный эндометриоз (9-15%), в настоящее время, признаётся независимым фактором женского бесплодия.

Доля и процент каждого из факторов часто существенным образом различаются, что связано с популяционными, национальными различиями, возрастной структурой вступающих в брак и множеством других факторов. Например, доля трубноперитонеального фактора бесплодия в России диагностирована у 54% женщин в возрасте от 19 до 41 года (Белкина А.А., 2000). По зарубежным данным, у женщин, страдающих бесплодием, трубный фактор встречается в 30-85% случаях, перитонеальная форма — в 9,4-34% (Хадсон Б., Пепперелл Р.Дж., 2003; De Felice C. et al., 2009; Lanzani C. et al., 2009).

Несмотря на существенные различия интервалов значений в оценке доли главных факторов женского бесплодия, большинство авторов и официальные статистические отчёты определённо указывают на то, что абсолютным лидером является овариальная дисфункция (Kalogirou D., Antoniou G., 2000).

Овуляторная дисфункция.

К овуляторной дисфункции, по мнению многих авторов, приводят эндокринные заболевания репродуктивной системы, других органов и систем, функциональные изменения эндокринной системы возрастного характера, структурные изменения яичников первичного и вторичного характера, послеоперационные изменения яичников, аутоиммунные заболевания яичников (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006). В диагностический алгоритм исследования овариальной дисфункции входят тщательный сбор анамнеза, данные физикальных исследований, лабораторные (исследования гормонального статуса по фазам менструального цикла) и специализированные методы исследования (Белкина А.А., 2000; Кулаков, 2010).

Из неинвазивных методов исследования овариальной дисфункции наибольшей диагностической ценностью обладает трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) (Мартынова Н.В., 2005; Озерская И.А., 2005). ТВУЗИ позволяет оценить мультифолликулярные яичники, высказаться о

причине овариальной дисфункции, мониторировать процесс фолликулогенеза, как в спонтанных, так и в стимулированных циклах, исследовать индекс антральных фолликулов и овариальный резерв и предсказывать ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами (Gregan A.C., 1998; Holz K., 1999).

Патология маточных труб.

Хотя, авторы обзоров и публикаций по теме женского бесплодия не единодушны в оценке распределения значимости факторов бесплодия, на второе статистическое место, большинство авторов, как и официальные статистические отчёты, определяют трубно-перитонеальный фактор бесплодия (Kalogirou D., 2000; Campbell S., Bourne T.H., 2001). Причиной патологии маточных труб, повлекшей их непроходимость, может быть инфекция, эндометриоз, операции на органах малого таза, эктопическая беременность, курение. Непроходимость может сформироваться вследствие различных вариантов блокировки интерстициального, истмического и/или дистального (ампулярного и фимбриального) отдела маточных труб (Lang E.K., 1991; Гаспаров А.С., 1999). Непроходимость дистального отдела маточных труб является причиной 80% трубного фактора бесплодия. На долю интерстициального и истмического отделов приходится до 20% трубного фактора бесплодия (Controversies in Obstetrics and Gynecology: Intern. Congr. - Paris, 2001; O'Connell L.P., 2003).

По данным ВОЗ полная окклюзия маточных труб может быть выявлена лишь у 14% женщин, причем признаки перенесенных воспалений труб, не приведшие к полной окклюзии, обнаружены у 9,2% обследованных женщин (Schlief R., Deichert U., 2001). Хотя непроходимость дистального отдела маточной трубы чаще вторична по отношению к сальпингиту и другим формам воспаления тазовых органов, она также может быть и следствием таких обратимых причин как избыточного содержания слизи, клеточного детрита эпителия маточных труб (Lang E.K., 2000), полипоза маточных труб. К причинам, повлекшим непроходимость маточных труб в интрамуральном отделе, относят:

1. Острое и хроническое воспаление органов малого таза.

2. Нодозный сальпингит (*Salpingitis isthmical nodosa*, или SIN). Нодозный сальпингит вызывает узелковые утолщения стенок истмической части маточной трубы (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2004). При микроскопии выявляют хаотично распределённые в стенке маточной трубы гладкомышечные узелки, содержащие железисто-подобные структуры. Этиология SIN до сих пор неизвестна, но она связана с инфекционным воспалением маточных труб.

3. Эндометриоз. Заболевание может проявляться как в серозной, так и в слизистой оболочке маточной трубы (Труфанов Г.Е., 2008; Kennedy S., 2005). Эндометриоз серозной оболочки маточной трубы мало чем отличается от перитонеальных форм эндометриоза, он приводит к образованию трубно-яичниковых и трубно-перитонеальных спаек, что в конечном итоге приводит к изменениям трубно-яичниковой анатомии. Эндометриоз слизистой оболочки - это эктопия эндометрия в слизистую оболочку маточной трубы, при которой могут формироваться и полипы эндометрия, что нарушает функцию маточной трубы, как яйцевода или непосредственно облитерирует просвет маточной трубы (Савицкий Г.А., Горбушин СМ., 2002; Адамян Л.В., Кулаков В.И., 2006)

4. Облитерирующий фиброз - представляет собой разрастание соединительной ткани, замещающее просвет и *lamina propria* маточной трубы, смещая все слои маточной трубы (Попов Э.Н., 2005; Umaria N., 2001). Развитие облитерирующего фиброза, связано с воспалительными реакциями и изменениями.

5. Слизь, полипы и эпителиальный детрит относятся к обратимым причины облитерации маточных труб, вероятно, преодолимым в ходе непосредственно гидросонографии, гистеросальпингосонографии и лапароскопической хромосальпингоскопии, приводящим к реканализации маточных труб, вследствие эффекта гидротубации потоком контрастных средств, при дозированном их подведении (Mitre F.F., Schlieff R., Deichert U., 2000).

К причинам, повлекшим непроходимость маточных труб в истмическом и дистальных отделах, относят (Назаренко Т.А., 2004; Fundir J., El Toukhy T., 2010):

1) Сальпингит различной, чаще смешанной микробной и вирусной этиологии.

2) Эндометриоз.

3) Операции на органах малого таза, приводящие к образованию спаечных изменений, меняющих анатомию трубы, либо повреждению фимбрий, сужению фимбриального отдела, либо повреждению непосредственно маточной трубы.

Несмотря на то, что в настоящее время, существуют различные способы для оценки проходимости маточных труб важно понимать, что исследовательские возможности ограничены в оценке функциональных возможностей маточных труб (Квициане К.Д., 2010). Ответ на вопрос чисто технической проходимости маточных труб не тождественен ответу на вопрос об их функциональной состоятельности.

В настоящее время, суждение о степени повреждения маточных труб, главным образом, выносится на основании чисто технической оценки проходимости маточных труб, а также степени перитубарных спаечных изменений, нежели на основании функционального состояния слизистой оболочки маточных труб (Савицкий Г.А., Горбушин С.М., 2002). И хотя современные технологии, например, такие как сальпингоскопия, микро-сальпингоскопия (или falloposcopy) и фертилоскопия (fertiloscopy) позволяют проводить непосредственное и детальное исследование слизистой оболочки маточной трубы, эти исследования всё же являются простым макроскопическим осмотром маточных труб и не позволяют определить функциональную состоятельность маточных труб (Gabos P., Kerlin J., 2002). Идеальный тест для диагностики маточных труб должен быть и высокочувствительным и высоко-специфичным исследованием. Эти показатели исследования являются наиболее важными в исследовании маточных труб, так как их необходимо учитывать при выборе метода исследования или их комбинации (O'Connell L.P., 2008, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2004; Controversies in Obstetrics and Gynecology: Intern. Congr. - Paris, 2001).

Определение сывороточных антител (в англоязычной литературе - SAT Chlamydia antibody titre) - метод основанный на иммуноферментном анализе крови испытуемой на присутствие антител к Chlamydia trachomatis, обычно указывает на высокие риски повреждения маточных труб, вследствие перенесённых воспалительных реакций (Thomas K., Dabekausen Y.A., 2000). Это простой и атравматичный диагностический метод, являясь высокочувствительным диагностическим тестом патологии маточных труб, тем не менее, не позволяет оценить степень выраженности патологии маточных труб и определить локализацию процесса (Damilakis J., 2003).

Несмотря на второе статистическое место (14 - 30%) трубного фактора в структуре причин женского бесплодия, исследование проходимости маточных труб едва ли уступит в актуальности исследованию яичников, так как протоколы многих методов вспомогательных репродуктивных технологий, и в частности стимуляция овуляции, инсеминация, экстракорпоральное оплодотворение и другие обязательно включают диагностику проходимости маточных труб (Назаренко Т.А., 2004.). Выраженные изменения маточных труб и, особенно, гидросальпинксы, резко снижают эффективность наступления беременности, в том числе в протоколах ВРТ. Доказано, что при гидросальпинксах снижается частота имплантации, резко повышаются самопроизвольные прерывания беременности на ранних сроках. Даже «немой» гидросальпинкс, который не определяется при ТВУЗИ до начала стимуляции в программе экстракорпорального оплодотворения или другой методики лечения бесплодия может значительно увеличиться во время стимуляции, так как на фоне высокой гормональной насыщенности резко повышается продукция жидкости слизистой тканью трубы (Дуда В.И., Дуда И.В., 2005).

В таких случаях вероятность клинической беременности снижается практически в 2 раза (18% при гидросальпинксе и 26% у пациенток без гидросальпинкса), а вероятность невынашивания резко повышается (42% пациенток с гидросальпинксами 23% без него). Вывод этого исследования -

необходимость удаления гидросальпинкса перед методами ЭКО (Бодрова В.И., Гольдберг Х.Г., 2001).

Учитывая, что при длительном и неконтролируемом использовании препаратов индукции овуляции повышается риск рака яичников, диагностика трубного и маточного фактора бесплодия является первоочередной (Sankpal R.S., 2001).

Маточный фактор в структуре женского бесплодия.

На третьем месте в структуре женского бесплодия находится маточный и шейечный фактор - аномалии развития матки, полипы эндометрия, гиперплазия эндометрия, подслизистые фибромиомы, внутриматочные синехии, патология слизистой оболочки, хронический эндомиометрит, эндометриоз, стриктуры цервикального канала, эндоцервицит (Дамиров М.М., 2002; Адамян Л.В., 2004; Баскаков В.П., 2002; Мартынова Н.В., 2005; Андреева Е.Н., 2006; Ayida G., 2007; Alatas C., 2000). Аномалии развития матки являются причиной бесплодия в 10% случаев и частой причиной невынашивания беременности. Патология матки и шейки матки также находятся в зоне ответственности специализированных методов диагностики (Озерская И.А., 2005; Каленицкая Л.В., 2008; Махотина Н.Е., 2008).

Вопросы диагностической точности и ценности методов лучевой и хирургической диагностики патологии матки дискутируются не менее остро, чем аналогичные по маточным трубам. Состояние эндометрия - главное условие для успешного прикрепления плодного яйца и прогрессирования беременности, поэтому этот фактор бесплодия и невынашивания беременности достоверно оценивается ТВУЗИ, также с учетом фаз менструального цикла (Goldberg J.M., 2001).

Генитальный эндометриоз.

На четвёртом, обособленном, месте в структуре факторов женского бесплодия - генитальный эндометриоз (Савицкий Г.А., 2002; Adamson G.D., 2010). В настоящее время, эндометриоз признаётся независимым фактором женского

бесплодия. Согласно мировой статистике генитальный эндометриоз диагностируется у 50% женщин детородного возраста, по отечественным данным - приблизительно у 27,5%. Чаще всего (70-90% случаев) процесс локализуется в стенке матки и характеризуется появлением в миометрии железистых и стромальных элементов эндометрия (внутренний эндометриоз, аденомиоз) (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 2015). У 55-85% больных внутренний эндометриоз сочетается с миомой матки, около половины - страдают бесплодием (Савицкий Г.А., Горбушин С.М., 2002; Адамян Л.В., Кулаков В.И., 2006). Гистологически эндометриоз обнаруживается в 25-70% удаленных по разным причинам маток (Ярмолинская М.И., 2017). Несмотря на большую медико-социальную значимость эндометриоза, это заболевание остается до сего времени самым загадочной (enigmatic) гинекологической проблемой (Choudhary S., 2009; Pérez-Utrilla Pérez M., 2009). Остаётся спорной биологическая сущность заболевания: истинное новообразование, промежуточное положение между гиперплазией и опухолью или опухолевидный дисгормональный пролиферат, способный к малигнизации (Баскаков В.П., 2002). Неясна этиология процесса, поскольку каждая из гипотез (эмбрионально-дизонтогенетическая, эндометриальная или метапластическая) имеет доводы в свою пользу (Дамиров М.М., 2002; Савицкий Г.А., Горбушин С.М., 2002; Адамян Л.В., 2015).

В настоящее время обширная литература посвящена проблемам разных форм эндометриоза, и все авторы единодушно признают, что дифференциальная диагностика остается самым слабым звеном. Бурное развитие медицинских технологий в последние десятилетия (гистероскопия, гистероцервикогрфия, УЗИ, иммунологические и биохимические методики, МР-томография) позволили повысить точность диагностики аденомиоза, однако она остается недостаточной, особенно при начальных проявлениях (I-II степень распространенности) (Белкина А.А., 2000; Горбушин С.М., Савицкий Г.А., 2002). Признается, что каждый из методов по отдельности недостаточен для установления диагноза аденомиоза,

стадии поражения и его распространения (Махотин А.А., 2006; Шевела А.И., 2006; Курганов С.А., 2007).

Традиционно, основными исследованиями для бесплодной пары были: спермограмма, оценка овуляторных циклов, обследование матки и проходимости маточных труб, посткоитальный тест, и диагностическая лапароскопия (Ayida G., 2000).

По статистическим данным большинство гинекологов-репродуктологов предпочитают методы лучевой диагностики у женщин с низким риском повреждения репродуктивной функции (гидросонография - в 58% и гистеросальпингосонография - в 14%), в то время как при высоком риске повреждения репродуктивной функции в большинстве случаев (84%), предпочтение отдается хирургическому методу исследования - лапароскопии. Для оценки роли рентгеновской гистеросальпингографии, гистеросальпингосонографии и лапароскопической хромосальпигоскопии в диагностике проходимости и патологии маточных труб, рассмотрим преимущества и недостатки этих исследований по следующим аспектам: переносимость по отношению пациенту и хирургу; необходимость специфических навыков и обучения, требуемых для проведения исследования; доступность оборудования, диагностическая, точность, потенциальные преимущества и ограничения, возможные осложнения и неблагоприятные эффекты.

1.2. Лучевые методы исследования в визуализации структурных и функциональных изменений органов малого таза у женщин при бесплодии

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 V.W. et al., 2000). Поскольку материнский возраст наиболее важный прогностический фактор при бесплодии, то длительные по времени

диагностические исследования не в интересах бесплодных пар (AM Andersen Nybo et al., 2000). Поэтому важно, чтобы диагностические процедуры были обоснованы и высокоинформативны, необходимо избегать дорогих и ненужных методик диагностики, лечения и длительного обследования. Поэтому, врачам-репродуктологам необходим универсальный диагностический метод комплексной неинвазивной диагностики, применение которого позволит точно ответить на главные вопросы репродукции, высокоспецифичный и с высокой чувствительностью указывающий на основные факторы женского бесплодия (яичниковый, трубно-перитонеальный, маточный, шеечный).

В настоящее время, в протоколах обследования женщины при бесплодии для исследования матки и придатков применяют различные методы исследования: УЗИ, рентгенологическая гистеросальпингография, гистероскопия, лапароскопия и хромосальпингоскопия, магнитно-резонансная томография, в том числе и МР-ГССГ.

1.2.1. Рентгеновская гистеросальпингография и селективная сальпингография

Рентгеновская гистеросальпингография - рентгенконтрастный метод, основанный на введении под давлением, через цервикальный канал и в полость матки и в маточные трубы и далее в брюшную полость, рентгенпозитивного контрастного средства с одновременной и последующей регистрацией контрастированных изображений полости матки, маточных труб (Ludwin I. et al., 2017). Пройодимость маточных труб при гистеросальпингографии оценивается по последовательному проникновению контрастного средства в маточные трубы и гомолатеральные сектора брюшной полости. К преимуществам этого диагностического метода относят относительную простоту выполнения, отсутствие необходимости общего обезболивания, возможность амбулаторного выполнения, возможность получения достоверной информации относительно полости матки,

ампулярных отделов маточных труб, уровня обструкции маточных труб, возможность, для катеризации облитерированной маточной трубы при её проксимальной окклюзии, установленной входе исследования, относительно низкую стоимость и среднее затратное время исследования (Квициане К.Д., 2010; Alborzi S. et al., 2003; Chalazonitis A. et al., 2009; El-Mazny A. et al., 2011).

Существует много модификаций выполнения рентгеновской гистеросальпингографии - классическая методика может отличаться в деталях. Различаются контрастные средства для выполнения рентгеновской гистеросальпингографии, цервикальные катетеры, сроки выполнения ГСГ в зависимости от фазы менструального цикла, техника выполнения рентгеновской гистеросальпингографии, количество рекомендуемых к выполнению снимков, рентгеновские аппараты - (аналоговые и цифровые), (Дуда В.И., Дуда И.В., 2005; Квициане К.Д., 2010).

Традиционно методика РГСГ выполняется амбулаторно в отделениях лучевой диагностики. Имеются два противопоказания для рентгеновской гистеросальпингографии: беременность и активная тазовая инфекция. Рентгеновская гистеросальпингография выполняется с 7 по 12-ый день менструального цикла. Пациентка должна быть проинструктирована о необходимости воздерживаться от незащищённого полового акта от момента месячных до дня исследования, чтобы избежать потенциальной беременности. При нерегулярном менструальном цикле рекомендуется ХГЧ — тестирование. Должны быть оценены СОЭ, СРБ и выполнено тестирование на поздние хламидийные антитела, мазки влагалищного и цервикального отделяемого. Первая рентгенограмма органов малого таза с предварительно установленным цервикальным зондом выполняется до заполнения полости матки контрастного средства. Далее, в ходе постепенного заполнения полости матки соответственно фазам заполнения последовательно выполняется четыре снимка (Ott D.J., 1998). Первую рентгенограмму получают в ходе фазы раннего заполнения полости матки, когда лучше визуализируются небольшие дефекты наполнения. Второй

снимок выполняется при более полном (иногда употребляется термин «тугом») наполнении полости матки. В этой фазе наполнения оптимально оценивать форму полости матки. Третий снимок выполняется по наполнению маточных труб. Четвертое изображение выполняется в расчёте на свободное проникновение контрастного вещества в брюшную полость, по этому изображению оценивается проходимость маточных труб.

РГСГ включает трансцервикальное подведение в полость матки жирорастворимых или водорастворимых рентген контрастных средств. Посредством рентгенографии либо рентгеноскопии регистрируют проникновение по маточным трубам рентгенконтрастных средств в полость малого таза. Ранее РГСГ традиционно выполнялась с применением жирорастворимых контрастных средств (ЖРКС). Из соображений безопасности в плане жировой эмболии, удобства применения и опасений относительно возможных воспалительных реакций в маточных трубах, жирорастворимые рентгенконтрастные средства были заменены на водорастворимые контрастные средства (ВРКС). Кроме того, более низкие скорости проникновения ЖРКС по маточным трубам в брюшную полость требовали выполнения отсроченных на 24 часа рентгенологических снимков, что увеличивало среднее затратное время исследования. В последующем проблема безопасности жирорастворимых контрастных средств была внимательно исследована и оценена (O'Connell L.P., 1998; Dabekausen Y.A., 2000).

Опубликованы данные 5 рандомизированных исследований, свидетельствующие в пользу более высокой вероятности наступления беременности (коэффициент сравнения $k = 3,57$, 95% при доверительном интервале 1.76-7.23) у женщин, прошедших РГСГ с применением жирорастворимых контрастных средств (ЖРКС) в сравнении с женщинами, не прошедшими исследование (Шимановский Н.Л., 2009).

Аналогичных рандомизированных исследований относительно водорастворимых рентгенконтрастных средств (ВРКС) не проводилось. Тем не менее, при сравнении так называемых коэффициентов плодовитости в группах с приме-

нением ЖРКС и ВРКС зарегистрирован более высокий коэффициент рождаемости при применении ЖРКС (коэффициент сравнения 1.49, доверительный интервал 95% 1.05-2.11). И хотя безопасность ЖРКС, в сравнении с ВРКС применительно к РГСГ была доказана; большинство исследователей по-прежнему не желают возвращаться к применению ЖРКС. Имеется несколько гипотез относительно повышения фертильности при применении ЖРКС (Thomsen H., Judith A., Webb W., 2014). Другие авторы предполагают, что ЖРКС лучше прочищают маточные трубы и препятствуют адгезии фимбрий и стенок маточных труб. Также предполагается, что ЖРКС оказывают прямое и косвенное воздействие повышая восприимчивость эндометрия к имплантации.

Одной из главных диагностических проблем РГСГ является большое количество ложноотрицательных диагностических результатов проходимости маточных труб и, соответственно, ложноположительной диагностики непроходимости в интерстициальных отделах маточных труб, вследствие явления спазма маточных труб (Thomsen H.S., Morcos S.K., Almén T., 2013). Для преодоления спазма маточных углов предлагалось применять токолитики и простагландины, но последующие исследования продемонстрировали неудовлетворительные результаты их применения в искомых целях (Bertolotto M., Bongartz G., Clement O., Leander P., 2013).

В то же самое время, РГСГ может вызывать выраженный дискомфорт и болевые ощущения. Отмечено, что толерантность пациенток к процедуре РГСГ увеличивается при проведении премедикации нестероидными противовоспалительными препаратами, минимизации травматического воздействия на шейку матки и цервикальный канал, положительном эмоциональном настрое и личной мотивации пациентки (Thomsen H., 2014). Показано, что количество введённого контрастного вещества не оказывает влияние на боли, связанные с процедурой исследования (Thomsen H.S., Morcos S.K. et al. 2013).

Катетеризация одной из маточных труб для селективной сальпингографии, также как и гистероскопия могут выполняться в продолжении исследования. Эти

диагностические процедуры эффективны для диагностики спазма маточных труб и внутриматочных синехий (Bernard J.P., Lecuru F., Darles C., 1997; Boudghine F.P., Bazot M., Robert Y., 2001). В ходе селективной сальпингографии также может определяться сопротивление перфузии контрастного средства, что также имеет прогностическое значение в плане наступления беременности (Papaioannou S., Afnan M., Girling A.J., 2003).

Главной проблемой РГСГ остаются риски восходящего инфицирования, оцениваемые в 1-3% от всех проведённых исследований (Черемисинов О.В., 2000). Риски инфекции могут быть снижены профилактическим назначением антибиотиков при выявлении клинических и анамнестических данных о воспалении тазовых органов. К недостаткам РГСГ также относят преходящий дискомфорт на подведение контрастного средства, вынуждающий у части пациентов с низким болевым порогом чувствительности, прекратить исследование (Черемисинов О.В., 2000). РГСГ не представляет информации о перитубарных изменениях, таких как спаечные изменения и эндометриоз. РГСГ не может обеспечить никакой информацией о яичниках, в то время как яичниковый фактор бесплодия, является статистически самым значимым в структуре женского бесплодия. РГСГ часто даёт ложноотрицательные результаты в диагностике проходимости маточных труб, например, при спазме маточных труб.

Другим важным аспектом, традиционно рассматриваемым исследователями, являются возможные и потенциальные радиобиологические и радиогенетические риски, которые несут в себе рентгенологические методики, так как в зоне лучевого воздействия находятся непосредственно гонады пациентки (Damilakis J., 2003). Несмотря на то, что по оценкам большинства исследователей радиогенетические риски низки (Gregan A.C., 1998; Damilakis J., 2003), РГСГ - все же ионизирующий метод исследования, применяемый в зоне репродуктивных органов, несущий в себе риски облучения, со всеми вытекающими возможными стохастическими последствиями как по отношению к испытываемому, так и по

отношению будущего потомства испытуемого (Damilakis J., 2003; Kramer R., 2006; Sulieman A., 2008).

Сравнение РГСГ и лапароскопии.

РГСГ и лапароскопия - два наиболее традиционных исследования для определения проходимости маточных труб (Сухих Г.Т., Назаренко Т.А., 2010). Обе эти диагностические процедуры инвазивны, лапароскопия - в большей степени (Берия Н.Э., Мгалоблишвили И.Б., Мгалоблишвили М.Б., Осидзе К.Р., 2003). По данным метаанализа достоверности РГСГ как исследования в определении проходимости маточных труб и в основу которого положены 19 исследований ретроспективных когорт, чувствительность РГСГ составила 0,65; специфичность - 0,83. Таким образом, РГСГ - достоверное и точное исследование, которое необходимо применять в общей совокупности бесплодных пар для оценки проходимости маточных труб (специфичность 0,83), но в то же время это исследование не является надёжным и достоверным для диагностики окклюзии маточных труб, так как чувствительность составляет 0,65. Технические артефакты, присущие РГСГ потенциально предрасполагающие к ошибочной диагностике, обычно являются производными воздушных пузырей, венозной и лимфатической интравазаций (Корнеева И.Е., Кулаков В.И., 2001). Даже незначительное попадание воздушных пузырей в полость матки может служить причиной ложноположительной диагностики полипов эндометрия, сгустков крови, гиперплазии эндометрия, миоматозных узлов подслизистой локализации. Интравазация в маточные и яичниковые вены иногда может ошибочно приниматься за продвижение контрастного вещества по маточным трубам (Казаренко Т.А., Кулаков В.И., Маргиани Ф. А., 2001). При наличии разности сопротивления между двумя трубами, контрастное вещество проникает по пути наименьшего сопротивления, что может приводить к ложноположительной диагностике обструкции той маточной трубы, у которой сопротивление на подведение контрастного вещества больше. Неправильное положение цервикальной канюли катетера может приводить к утечке контрастного вещества

и к ошибочному заключению об избыточности давления в полости матки вследствие непроходимости маточных труб. Не самым последним обстоятельством является и факт значительных расхождений в оценках репродуктологами изображений полученных при РГСГ. С другой стороны показано, что в том, что касается интерпретаций изображений относительно патологии проксимальных отделов маточных труб, мнения специалистов чаще совпадают (Bonsel G.J., Collins J.A., Mol B.W., 2000). При использовании лапароскопической хромосальпигоскопии как метода сравнения показано, что РГСГ в оценке непроходимости интерстициального отдела маточных труб имел высокую специфичность, но низкую чувствительность (Адамян Л.В., 2015).

Выявление при РГСГ проксимальной трубной обструкции повышает претестовую вероятность заболевания с 16% до 50%, в то время как претестовая вероятность проходимости маточных труб в проксимальных отделах снижается с 16% до 9% при проходимости во время РГСГ (Bazot M., Boudghine F.P., Robert Y., 2001).

1.2.2. Ультразвуковое исследование

Первая публикация по клиническому использованию УЗИ в гинекологии датируется 1958 г., и в ней была описана роль нового метода в диагностике образований малого таза, в частности кист яичников. С тех пор использование эхографии экспоненциально росло, и она стала неотъемлемой частью клинической практики акушеров и гинекологов. Режим цветовой или спектральной доплерографии, или трехмерное сканирование в значительной степени облегчили диагностику патологии малого таза при бесплодии и вспомогательных репродуктивных технологиях (Ubaldi F., 1998; Shalev J., 2000).

Ультразвуковое исследование малого таза является первичным и основным методом диагностики патологии матки. Это связано с распространенностью и 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).

УЗИ представляет собой неинвазивный и безболезненный метод диагностики. Эхография необходима для мониторинга циклов ЭКО. Используемая частота датчиков колеблется от 1 до 18МГц и не оказывает вредного влияния на пациентов, гаметы или плод (Тур-Каспа Айлэн, Штадмауэр Лаурель А., 2017).

2D-эхография в течение нескольких десятилетий используется в медицине, в том числе при ВРТ. Примечательно, что первая трехмерная визуализация была получена не при эхографии, а при МРТ и КТ. Первые публикации по 3D сканированию появились в начале 80-х годов XX в., почти одновременно с созданием КТ и МРТ.

Гидросонография - это методика ультразвуковой визуализации полых органов при введении в их полость жидкости, используемой в качестве анэхогенного контрастного средства. Метод получил распространение в гастроэнтерологии для диагностики заболеваний желудка и кишечника, а также в гинекологии (Brosens I., 2001).

Впервые в 1981 году R. Nannini и соавт. опубликовали результаты применения УЗИ для оценки состояния полости матки и проходимости маточных труб путем введения жидкости в полость матки. Авторами было показано, что почти в 90% случаев этот метод позволяет установить проходимость маточных труб (достоверно проходимость одной маточной трубы), диагностировать и дифференцировать патологический процесс в матке (Nannini R., 1981). В Российской Федерации первые исследования в этой области принадлежат Папиташвили А.М. и Кахадзе В.Г. (Папиташвили А.М. и Кахадзе В.Г., 1985). Проходимость маточных труб (или одной трубы) устанавливалась по появлению контраста в заднем своде малого таза. Все обследования проводились под общим

наркозом. Ранее, при трансабдоминальном сканировании, применение гидросонографии в гинекологии было ограничено использованием ее с целью оценки проходимости маточных труб. В связи с широким распространением трансвагинального ультразвукового сканирования, обладающего более высокой разрешающей способностью, в гидросонографии появилось новое перспективное направление - диагностика внутриматочной патологии (гиперпластические процессы эндометрия, полипы, субмукозные узлы, пороки развития матки, синехии, послеоперационные рубцы зоны перешейка).

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ) может диагностировать внутриматочную патологию, но информация, которую можно получить достоверно, зависит многих факторов, так как полость матки является местом, где эндометрий изменяется по толщине, слоистости и отражательной способности в зависимости от дня менструального цикла (Alborzi S., Dehbashi S., Khodae R., 2003). Применение контрастных средств значительно повышает чувствительность ТВУЗИ для исключения маточной патологии. В последующие годы неоднократно было показано, что чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата для диагностики внутриматочной патологии у этого метода лучше, чем у рентгенологической ГСГ, и столь же высока, как у гистероскопии (Lindheim S.R et al., 2006).

В настоящее время это позволяет считать трансвагинальную гидросонографию и гистероскопию конкурирующими методами диагностики внутриматочной патологии (Atalas C., et al., 1997; Goldberg J.M. et al., 1997). Визуализация просвета неизменённых маточных труб при использовании анэхо-генных контрастных средств крайне затруднена. Заключение о проходимости маточных труб по данным гидросонографии с физиологическим раствором совпадают с результатами рентгенологической ГСГ лишь на 72% (Mitri F.F. et al., 2005), чувствительность и специфичность на 75% - 83%, соответственно (Sankpal R.S. et al., 2001). Делались попытки повысить эхоконтрастность физиологического раствора путем введения его вместе с воздухом (Parsons A.K., 2004), но это лишь

незначительно повышает информативность метода (Chenia F., Hofmeyr G.J. et al., 1997). По другим данным, чувствительность этой модификации ГСГ при оценке проходимости труб может достигать 80-90,2%, специфичность – 83,3-85%, а конкордантность диагнозов с данными лапароскопии – 85-88,7% (Heikkinen H. et al., 1995; Ehasoustos C et al., 2003). Без пузырьков воздуха полное совпадение составляет 50%, частичное совпадение – 28%, полное несовпадение – 22% (Friberg V. et al., 2015).

При лейомиомах матки ультразвуковое изображение может быть значительно искажено и полость матки, где сформирована миоматозным узлом так, что без введения контрастного вещества невозможно выделить границы узла (Завадовская В.Д., 2009). Контрастное вещество очерчивает лейомиому гиперэхогенным контуром, что позволяет разграничить слои эндометрия, определить локализацию узла, его размер, отношение к полости и стенкам матки, согласно гистероскопической классификации, дифференцировать с полипом эндометрия (Белоусов М.А., Быстрова И.Г., Озерская И.А., 2004; Lindheim S.R. et al., 2006).

При рутинном ультразвуковом сканировании могут быть описаны кистозные включения в структуре стенок матки, но по данным других авторов (Fahrig R., Freeman-Walsh CB., Ganguly A., 2008) для уточнения локализации процесса и дифференцировки, патологии между слоями матки необходимо дополнительное анэхогенное контрастирование полости матки физраствором (De Geyter C., Frihlich J.M., Unterweger M., 2002). При выявлении патологии в пределах эндометрия высказываются о кистозно-железистой гиперплазии эндометрия, если в пределах миометрия - эндометриоидные включения, дегенеративные изменения в миоматозном узле с кистозными и геморрагическими полостями (Мгалоблишвили И.Б. и соавт., 2000; Медведев М.В. и соавт., 2002).

У женщин, с перенесенной патологией полости матки, традиционно в качестве скринингового метода используется трансвагинальное УЗИ, но некоторые авторы (Campo R., Brosens I., Gordts S., Gordon A., 2006) настаивают, в

том числе, и на ежегодной биопсии эндометрия в исследовании R. Terper при обычном трансвагинальном УЗИ лишь у 10 из 68 больных выявлена патология эндометрия, тогда как при гистеросальпингографии - у 22. Все заключения подтверждены данными гистероскопии и морфологическим исследованием.

По данным L.E. Hann (2012), неприцельная биопсия эндометрия совпадала с данными ГСГ лишь у 37% больных (10 полипов эндометрия не обнаружены в биоптатах при морфологическом исследовании). Применение ГСГ в данной группе пациентов не всегда может заменить морфологическое исследование, но, как считает L.V. Schwarz (2014), позволяет избежать инвазивных диагностических процедур более, чем в половине случаев. Как ультразвуковые методы диагностики, так и гистероскопия имеют большое, но, в некотором смысле, ограниченное значение в диагностике патологии эндометрия, поскольку для верификации диагноза в этом случае всегда необходимо морфологическое исследование. Но в отношении гиперпластических процессов эндометрия или при подозрении на них, ГСГ позволяет более дифференцированно планировать дальнейшее обследование или непосредственно лечение.

Данные о значении гидросонографии в диагностике аденомиоза в настоящее время противоречивы (Mitri F.F., 2000), что говорит о необходимости дальнейших исследований в этом направлении. E. Becker (2009), указывает не только на значительное снижение числа неопределенных ультразвуковых заключений в отношении аденомиоза при гидросонографии, но, в то же время, и на недостаточную специфичность гидросонографических признаков, что приводит к различной интерпретации ультразвуковой картины, разными врачами (Becker E., 2002). Достоверно внутренний эндометриоз диагностируется только с применением гиперэхогенных контрастных средств, что и применяется для исключения данной патологии (Озерская И.А., 2000). Большинство авторов единодушно признают трансвагинальную гидросонография высокоинформативным, безопасным и технически несложным методом диагностики внутриматочной патологии. Использование гидросонографии позволяет во

многих случаях избежать более дорогостоящих и инвазивных методов диагностики. Внедрение УЗ аппаратов нового поколения повысило информативность гидросонограмм, но точность метода остается очень зависимой от индивидуального опыта врача (Dueholm M. et al., 2002; Parsons A.K. et al., 2004).

Что касается проходимости маточных труб, гидросонография, как и РГСГ, уступают по точности диагностики хромолапароскопии (Boudghine F.P., Bazot M., Robert Y., 2001). Результаты, полученные при РГСГ и гидросонографии, совпадают с лапароскопическими заключениями лишь в 70.8% и 79.1% соответственно (Controversies in Obstetrics and Gynecology: Intern. Congr. - Paris, 2001). Однако, следует отметить значительно меньшее количество ложноположительных заключений о непроходимости маточных труб при гидросонографии по сравнению с гистеросальпингографией, а также высокую прогностическую ценность положительного результата при двусторонней окклюзии маточных труб.

Таким образом, недостатками гидросонографии являются:

1. Невозможность диагностики внутреннего эндометриоза.
2. Неполная информация по маточным трубам (при односторонней проходимости возможна ложноположительная диагностика проходимости контрлатеральной маточной трубы); точная локализация окклюзии маточной трубы также проблематична; надёжность исследования существенно снижается при наличии свободной жидкости до начала процедуры.
3. Критерии достоверности проходимости маточных труб оцениваются только по появлению уровня свободной жидкости в полости малого таза.
4. Зависимость диагностической точности от технических возможностей ультразвукового сканера и квалификации врача.

Контрастная гистеросальпиносонография (КГССТГ) – ультразвуковая методика для оценки полости матки, проходимости маточных труб и репродуктивной системы в целом, с поэтапным использованием анэхогенных и гиперэхогенных контрастных средств. Контрастная гистеросальпиносонография

выполняется с 1986 года, что связано с появлением нового контрастного вещества, основанного на растворе микрочастиц 20% раствора галактозы (Heikkinen H., 2000). Благодаря своей высокой эхогенности, этот раствор, под контролем УЗИ позволяет визуализировать полость матки и непосредственно маточные трубы (Vermeiden J.P., Roseboom T.J., et al., 1995). Развитие контрастной гистеросальпингосонографии проходило в нескольких направлениях: исследование полости матки и эндометрия при метrorрагиях (Bernard J.P., 2000; O'Connell L.P., 2001; Lindheim S.R., 2006), исследование полости матки и маточных труб для выявления причин бесплодия (Tufekci E.C. et al., Heikkinen H. et al.; Gueriero S. et al., 2016), оценка состояния полости малого таза (Мгалоблишвили И.Б. и соавт., 2000), оценка состояния полости матки в плане предстоящего экстракорпорального оплодотворения или инсеминации (Ayida G. et al., 2000, а также для выявления причин привычного невынашивания (Keltz M.D. et al., 2010).

Эта методика, при выполнении квалифицированными - специалистами, в алгоритме обследования женщины дает один из первых диагностических результатов перед более инвазивными процедурами – лапароскопической хромосальпингографией (ЛХСС) и гистероскопией (Watrelet A. et al., 2003). Методика позволяет визуализировать полость матки в момент растяжения ее стенок, в том числе гиперпластические процессы эндометрия, полипы, субмукозные миомы, пороки развития матки, синехии, послеоперационные рубцы зоны перешейка (Parsons A.K., Lense J.J., 2000). Первоначальное подведение физраствора не влияет на дальнейшие результаты проходимости маточных труб с «Эховистом», наоборот, дополняет их (Damilakis J. et al., 2003; Hamilton J.A. et al., 2016).

Полная визуализация маточных трубы на всем протяжении, используя В-режим ТВУЗИ с применением «Эховиста» может быть не всегда возможна: в случаях подозреваемой трубной патологии при проведении контрастной гистеросальпингосонографии рекомендуют использовать дополнительно

импульсно-волновой доплер или при визуализации потока, по трубе только на коротком участке (Strandell A. Et al., 2012; Deichert U. et al., 2017). Дополнительное использование цветового и пульсового доплера при отсутствии движения контрастного средства, повышают диагностическую точность контрастной гистеросальпингосонографии (Mohd Nor. H., et al., 2009). Регистрация кривых импульсно-волнового доплера от потока контрастного средства по маточной трубе считается диагностическим критерием проходимости трубы (Абишев Б.Х., 2014; Dueholm M. et al., 2002; Rajan D.K. et al., 2011). Амплитуда формы волны пропорциональна давлению контрастного средства в шприце в момент подведения. По характеристикам доплеровского спектра можно также судить о частично или полной непроходимости маточной трубы (Kleinkauf-Houcken A. et al., 2010). Проведенные пилотные исследования показали, что контрастная гистеросальпингосонография с Эховистом столь же точна, как гидросонография в определении проходимости маточных труб, но при отсутствии рентгеновского облучения и анафилактических реакций, а также сопоставима с результатами лапароскопическая хромосальпингоскопия (Dueholm M. et al., 2002; Exacoustos C. et al., 2003).

Таким образом, практически все исследователи отмечают высокую приборо- и операторозависимость метода. Значимым недостатком УЗИ является малый размер визуализационного окна, который недостаточен для получения полноценных изображений, особенно у женщин с ожирением, не обладает высокой тканевой контрастностью и разнообразием плоскостных изображений.

Сравнение контрастной гистеросальпингосонографии с рентгеновской гистеросальпингографией и лапароскопией.

Роль контрастной гистеросальпингосонографии как процедуры первой диагностической линии для оценки проходимости маточных труб доказали многие исследователи (Campbell S., Bourne T., Tan S., 2001). В большинстве изучений диагностические возможности КГССГ сравнивались с референтными методиками РГСГ и лапароскопической хромосальпингоскопией. В мета-анализе,

включающем больше 1000 женщин, в установлении трубной патологии соответствие 83% получено при сравнении контрастной гистеросальпинго-сонографии с гидросонографией или лапароскопической хромосальпигоскопией. Контрастная гистеросальпингосонография показала «ложную» непроходимость труб в 10%, в сравнении с лапароскопической хромосальпигоскопией. Когда контрастную гистеросальпингосонографию сравнивали с гидросонографией установлено 13% «ложной» непроходимости труб. «Ложную» проходимость труб поставили в 4 и 7% при сравнении контрастной гистеросальпингосонографии с гидросонографией и лапароскопией, соответственно. Соответствие между гидросонографией и лапароскопическими результатами индивидуально для труб был 76 % (Holz K. et al., 1999; Goto A. et al., 2002).

В другом исследовании, соответствие лапароскопии и контрастной гистеросальпингосонографии составило 84% в оценке проходимости маточных труб (Ayida G. et al., 1997; Kupesic S., Kurjak A., 2000; Tommaso Falcone, William W. Hurd, 2007; Asim Kurjak, Frank A Chervenak., 2011). Процент женщин без патологии составил 71%. Поскольку большинство женщин не имели патологии органов малого таза, необходимости в хирургических процедурах не было, особенно в качестве первой линии обследования при бесплодии. Другие исследования, оценивая диагностическую способность контрастной гистеросальпингосонографии, показали подобные же результаты (Gardner D. K. et al., 2017). Соответствие проходимости маточных труб между контрастной гистеросальпингосонографией и лапароскопией с гистероскопией составило 90.9 % (Nauge K., Flo K. et al., 2000). Чувствительность КГССГ диагностики непроходимости маточных труб в сравнении с лапароскопической хромосальпигоскопией составила – 92.8%, специфичность, положительная - предсказательная ценность, отрицательная предсказательная ценность составила 96,2, 92,8 и 98,1 %, соответственно. В одном исследовании по бесплодию был упрощен протокол обследования и сконцентрирован на применении контрастной гистеросальпинго-сонографии, гормональном обследовании, спермограмме и был сравнен с

традиционным диагностическим протоколом (Wladimiroff, J. W., Eik-Nes S., 2009).

Таким образом, было доказано, что контрастная гистеросальпинго-соноскопия имеет большую диагностическую ценность и рекомендуется как начальный метод скрининга бесплодных женщин (Reis M.M. et al., 2000; Elsie Kiguli-Malwadde, 2004).

Преимуществами контрастной гистеросальпингосонографии являются: возможность амбулаторного исследования, отсутствие необходимости общего обезболивания, получение «надёжной» информации относительно полости матки, миометрия и яичников, визуализация маточных труб при высокой точности исследования; получение информации относительно главных факторов женского бесплодия в ходе одного исследования (Celik O., Karakas H.M., Hascalik S., Tagluk M.E., 2010). Тем не менее, считается, что навык необходимый для уверенного проведения данной диагностической процедуры, не распространён широко, а воспроизводимость методики гистеросальпингосонографии существенно зависит от согласованных действий персонала (Casa A., Sesti F., Marziali M., 2002). Гистеросальпингосонография не позволяет диагностировать заболевания проксимального отдела маточных труб и не позволяет часто выявить гидросальпинкс, сообщающийся с брюшной полостью. Также гистеросальпингосонография не позволяет визуализировать складки слизистой маточных труб (Carrascosa P., Capunay C., Vallejos J., 2010).

1.2.3. Рентгеновская компьютерная томография

Мультиспиральная компьютерная виртуальная гистеросальпингография, в англоязычном переводе - Multidetector CT virtual hysterosalpingography (MDCT-VH) или Multidetector. CT virtual hysterosalpingography CT-VHSG. В 2008 году опубликованы исследования одной группы авторов (Carrascosa P., Baronio M. et al., 2008; Carrascosa P., Capunay C. et al., 2009). Суть метода в применении

виртуальной МСКТ в визуализации полости матки, маточных труб и проходимости маточных труб (Basak M., Ozkurt H., Tanriverdi O., 2009). Сообщается о высокой (100%) чувствительности и специфичности метода (для 64 - рядной МСКТ ВГСТ) в диагностике патологии внутриматочной патологии, непроходимости маточных труб. По мнению авторов, метод позволяет выявлять патологию шейки матки чаще, чем это позволяют другие методы лучевой диагностики (Tsuge Y., Kanematsu ML., Goshima S., 2009). Тем не менее, предложенный метод характеризуется и недостатками - невозможностью высказываться о яичниках, опасностью анафилактических реакций, болезненностью, всё той же и даже большей чем при рентгенологической гистеросальпингографии лучевой нагрузкой на репродуктивные органы испытуемых (Swart P., Mol B.W., Van Beurden M., 2000). В дополнении мультиспиральная компьютерная виртуальная гистеросальпингография характеризуется дороговизной и необходимостью чрезвычайно слаженных действий мультидисциплинарной бригады исследователей при введении контрастного вещества (Suzuki S., Furuï S., Kuwahara S., 2007). Помимо ионизирующего излучения, основным недостатком метода является низкая контрастность мягких тканей (Grand D.J., Beland M., Dupuy D., Mayo-Smith WW., 2009). Чтобы дифференцировать кистозные образования яичников от петель кишки требуется предварительное заполнение последних разведенным йодсодержащим контрастным препаратом или водой в объеме 1-1,5 л в течение 30-45 минут до исследования (Прокоп М., 2011; Dawson P., 2001). Для достижения контрастности мягких тканей сканирование дополняется внутривенным введением контрастных препаратов на основе йода, что сопровождается достаточно высоким риском развития реакции по типу гиперчувствительности и противопоказано при высоком уровне сывороточного креатинина (Сергеев П.В., 2007; Hamm B., Forstner R., 2007).

Постконтрастные изображения многие авторы (Carrascosa P., Capunay C., 2006; Vallejos J., 2010) рекомендуют получать в артериальную (через 30 секунд после инъекции контрастного препарата) и паренхиматозную фазы (через 3-5

минут после инъекции). Таким образом, сканирование зоны интереса выполняется 2-3 раза, что, соответственно, сопровождается увеличением лучевой нагрузки (Cody D.D., 2002; Yoshida Y., 2003).

К достоинствам современных КТ сканеров относится короткое время сбора данных, а также возможность получения изотропного массива первичных данных с последующим выполнением трехмерных реконструкций в любой произвольной плоскости, включая криволинейную без потери качества изображений (Cody D.D., 2002; Flohr T.G., 2005; Kohl G., 2005).

1.2.4. Магнитно-резонансная томография. Магнитно-резонансная гистеросальпигография (МР-ГСГ)

Известно, что высокие диагностические возможности МРТ определяются способностью дифференцировки различий тканевых структур, основывающейся на различных физических параметрах (протонной плотности, времени релаксации T1 и T2), что в сочетании с использованием разных импульсных последовательностей, а также получения изображений в любой плоскости, позволяет выявить отличия в визуализации нормальных и патологически измененных тканей (Маряшева Ю.А., 2003; Назаренко Г.И., 2003; Корженкова Л.Е., 2006; Столярова И.В., Станжевский А.А., Шаракова В.В. и соавт., 2016; Столярова И.В., Яковлева Е.К., Шаракова В.В., 2016; Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Быченко В.Г., и соавт. 2019; Солопова А.Е., Дудина А.Н., Быченко В.Г., и соавт. 2020; Irvvig L., 2004). Дополнительно увеличить контрастность мягких тканей позволяет применение парамагнитных контрастных препаратов, изменяющих время релаксации и магнитную восприимчивость исследуемых тканей (Ринк Р.А., 2003; Viehweg P., 2000; Taupitz M., 2004).

Впервые МРТ для диагностики бесплодия был применен в 2002 году (Unterweger M., 2002; Freeman-Walsh C.B., Fahrig R., Ganguly A., 2008). Исследователи - радиологи и гинекологи из Швейцарии, разработавшие и

впервые применившие МР-ГСГ на практике, руководствовались следующими соображениями: превосходство гидросонографии в диагностике патологии полости матки и ультразвуковой гистеросальпингосонографии в диагностике женского бесплодия убедительно показано в многочисленных работах. Тем не менее, наиболее частым методом для визуализации полости матки, маточных труб и проходимости маточных труб, по-прежнему, остается рентгеновская гистеросальпингография (Krysiewics S., 1992; Reis M.M. et al., 1998; Yoder I.C., 2001; Kiguli-Malwadde E., 2004; Simpson W. L. et al., 2006).

Рентгеновская гистеросальпингография болезненна и сопровождается ионизирующим облучением репродуктивных органов женщин фертильного возраста. Множество причин женского бесплодия, в том числе причина — овуляторная дисфункция; не могут определяться при РГСГ. В результате, РГСГ, необходимо дополнять трансвагинальным ультразвуковым исследованием. В тоже время, доказано, что МРТ превосходит по диагностической точности, все другие методы лучевой диагностики в визуализации различной патологии органов малого таза (Schwartz D.A., 2001; Unterweger M., 2002; Silberzweig J.E., 2009).

Рядом исследований были продемонстрированы возможности визуализации МРТ и полости матки, и проходимости маточных труб (Frye R.E. et al., 2000; Hagspiel K.D. et al., 2000; Rouanet De Lavit J.P. et al., 2000; Wiesner W. et al., 2001). В этих исследованиях с целью определения проходимости маточных труб, также как при гидросонографии, применялось введение в полость матки и далее по маточным трубам физиологического раствора (Frye R.E. et al., 2000; Unterweger M. et al., 2002; Kaiser C.P., 2007; Glücker T. et al., 2010). Руководствуясь вышеперечисленными обстоятельствами, а именно лидерства ионизирующей методики рентгеновской гистеросальпингографии, низкой воспроизводимостью контрастной гистеросальпингосонографии, превосходящей диагностической точностью МРТ авторы обосновывают концепцию необходимости разработки и применения нового метода лучевой диагностики органов малого таза при женском бесплодии. Способ введения контрастного средства аналогичен

рентгеновской гистеросальпингографии и контрастной гистеросальпинго-сонографии (Unterweger M. et al., 2002). В этих работах на ограниченном количестве испытуемых впервые продемонстрирована возможность визуализации в динамике исследования непосредственно маточных труб при высокопольной МРТ с применением контрастного средства и оценена диагностическая точность. Авторы исследований ссылаются на известные недостатки рентгеновской гистеросальпингографии (Valetić J. et al., 2005; Mohd Nor H. et al., 2009) и упрекают метод в низкой воспроизводимости и высокой зависимости от навыка и опыта исследователя (Reis M.M. et al., 1998; Fayed J. A. et al., Boudghene F.P. et al., 2001). Авторы разработанного и применённого метода убедительны в вопросах диагностической точности МРТ относительно органов малого таза и в вопросах возможности чисто технической визуализации маточных труб. Тем не менее, характер этих работ скорее носит инновационный характер. Стоимость самого исследования (МРТ + контрастное средство) слишком высока даже по западным меркам. Среднее затратное время исследования выходит за приемлемые (для мультидисциплинарной бригады) интервалы значений.

Таким образом, при малом количестве испытуемых и не отмечен всплеск интереса практикующих гинекологов и радиологов к магнитно-резонансной гистеросальпингографии, с определённой уверенностью можно говорить о низкой востребованности разработанного нового диагностического метода. К тому же, доводы исследователей относительно низкой воспроизводимости методики не убедительны - так как противоположных мнений по этому вопросу на порядок больше.

1.2.5. Хирургические диагностические и лечебно-диагностические методы в комплексном исследовании репродуктивной системы женщины

Лапароскопическая хромосальпингокопия и гистероскопия остаются исследованиями «золотого стандарта», однако они не всегда доступны по причине

использования обезболивающих средств, а также риска операционных осложнений (Jansen F.W. et al., 2010).

Фертилоскопия (ФС) - комбинированный метод исследования с комплексным использованием чрезвлагалищной гидролапароскопии, хромогидротубации в сочетании с фимбриоскопией или сальпингоскопией и гистероскопией (Jansen F.W., 1997). В сравнение с лапароскопией, фертилоскопия менее инвазивна, не несет фактически никаких серьезных рисков, и является альтернативой ее, если бы это было столь же эффективно. Это было хорошо продемонстрировано сравнительным анализом фертилоскопии и лапароскопии, названного как «FLY» (Watrelet A. et al., 2003). В этом проспективном мультицентровом исследовании, фертилоскопия следовала за лапароскопией и была выполнена у тех же самых пациентов двумя лицензированными хирургами. Все процедуры были зафиксированы на видеозапись, и эти отчеты были оценены два независимыми рецензентами. Были замечены только незначительные расхождения, без клинических расхождений, и односторонний биномиальный тест подтверждал, что эта коэффициент в выборке был совместим с теоретическим коэффициентом с разницей в 1%. Конкордантность исследований составила 80,2%. В 486 пунктов сравнения (то есть по шести пунктам из 81 обследованной женщины), согласующиеся результаты были получены в 467 (96,1%), в то время как 19 противоречащих результатов были найдены у 17 пациенток (3,9%). Только одно противоречащее несоответствие было расценено как наличие клиническое разногласия, приводя к коэффициенту соответствия 99,8%. Коэффициент Каппа был рассчитан для каждого из шести изучаемых пунктов. В этом изучении, пять результатов были превосходны, и один был хорош. Поэтому, результаты изучения FLY' строго предлагают, чтобы фертилоскопия заменила диагностическую лапароскопию у женщин без видимой патологии, у кого требуется подтверждение проходимости маточных труб и отсутствие патологии органов малого таза. К достоинствам данного метода исследования относят возможность выполнения под местной анестезией

комплексного исследования полости матки, маточных труб и полости малого таза. К недостаткам - малую распространённость и, соответственно, малую доступность, необходимость специализированного обучения и стажировки, риски перфорации кишечника в ходе введения фертилоскопа в Дугласово пространство (Бродский Г.В. и соавт., 2018; Gordts S. et al., 2001; De Wilde R.L., 2012).

Лапароскопическая хромосальпингоскопия. Лапароскопия и хромосальпингоскопия - золотой стандарт для исследования проходимости маточных труб, главным образом, потому что это исследование позволяет оператору непосредственно осмотреть органы малого таза, включая маточные трубы, их внешний вид и в особенности фимбриальные концы (Molloy D. et al., 2002; Brill A.J. et al., 2003). К тому же, возможно получение информации о другой патологии органов малого таза — например об эндометриозе. Тем не менее, лапароскопии неизбежно сопутствуют риски весьма серьёзных осложнений, таких как повреждение кишечника, мочевого пузыря или кровеносных сосудов брюшной полости. Риск лапаротомии вследствие осложнений лапароскопии оценивается как 1,4 - 3,1 на 1000 случаев. Риск летального исхода как следствие лапароскопии составляет 1:12000 (Lingam K., Cole R., 2001; Munro M.G., 2002; Brill A.J. et al., 2003). Предшествующие операции на органах малого таза и брюшной полости, анамнез воспаления органов малого таза, ожирение существенно увеличивают риски осложнений при лапароскопии и, соответственно, потребности в лапаротомии (Jansen F.W. et al., 2010).

Сальпингоскопия и микросальпингоскопия

Сальпингоскопия известна как эффективная методика исследования маточных труб (Surrey E., 1999). Для оценки трубного эпителия более точным методом диагностики является микросальпингоскопия (Marconi G. et al., 2008). Использование эндоскопа с большим увеличением оптики позволяет осматривать эпителий маточных труб. Микросальпингоскопия выполняется после хромосальпингоскопии, поэтому хорошо видны окрашенные ядра эпителия

слизистой оболочки маточных труб, межклеточные пространства, воспалительные изменения клеток в складках трубы. По количеству окрашенных ядер трубы Marconi et Quintana (1998) предложили классифицировать процесс на 4 стадии: стадия 1 - нормальные клетки, где ядра не окрашиваются красителем, стадия 4 соответствует патологическому процессу, где большое количество ядер окрашиваются красителем. При необходимости производится микробиопсия с использованием биопсийных щипцов для дальнейшего микроскопического исследования. Ретроспективное исследование 500 случаев продемонстрировало (Watrelet A. et al., 2002), что сальпингоскопия выявила патологию только в 8% при проходимых маточных трубах, а микросальпингоскопия выявила патологию при большом количестве окрашенных красителем ядер, в 37% случаев. Микросальпингоскопия по своей сути является чрезвлагалищной микроэндоскопией непосредственно маточной трубы, выполняемой посредством тонкопросветного интроскопа. К достоинствам данного метода следует отнести возможность визуализации непосредственно маточной трубы, к недостаткам - технические трудности, малую распространённость и, соответственно, малую доступность, риски перфорации маточной трубы.

Гистероскопия и гистерорезектоскопия

При подозрении на патологию полости матки и цервикального канала проводится гистероскопия. Гистероскопия - эндоскопическая процедура, позволяющая осмотреть цервикальный канал, полость матки с возможностью взятия биопсии для гистологического исследования (Cicinelli E. et al, 2005; Garbin O., Schwartz L., 2014). По цели исследования ГС подразделяется на диагностическую, хирургическую и контрольную. Диагностическая ГС проводится во всех случаях с подозрением на патологию полости матки (аномалии развития, перегородка полости матки, гиперпластические процессы эндометрия, миоматозные узлы, синехии, эндометриоз и т.д.) (Yang J., Vollenhoven B., 2002; Meulenbroeks D. et al, 2017). При необходимости по мнению

многих авторов (Hamerlynck T.W. et al, 2015; Hamerlynck T.W., van Vliet H.A., Beerens A.S., Weyers S., Schoot B.C., 2016) производится манипуляционная гистерорезектоскопия, биопсия, соскоб слизистой полости матки для гистологического исследования. Гистерорезектоскопия используется для лечения наиболее сложной внутриматочной патологии и существенно отличается от гистероскопии (субмукозная миома, рецидивирующий полипоз/полипэктомия ножки фиброзного полипа на широком основании, перегородка матки, синехии полости матки). Гистерорезектоскопия — это современная органосохраняющая технология, позволяющая проводить трансцервикальные операции на матке без нарушения целостности ее стенки. Внедрение этой операции в гинекологическую практику стало возможным после разработки современных оптических и видеосистем; а также надежных и безопасных электрогенераторов. Гистероскопические операции проводятся с помощью механических, электрохирургических и лазерных методик. ГРС — операции с применением электрохирургической лазерной деструкции тканей матки. Все они относятся к разряду сложных гистероскопических операций и требуют большого предварительного опыта работы хирурга как с электрокоагулятором, так и эндоскопического опыта (Сафина М.Р., 2003). Оптимальный срок проведения гистероскопии, гистерорезектоскопии в раннюю пролиферативную фазу (сразу после менструации). Гистероскопия, гистерорезектоскопия проводятся в стационаре под общим наркозом, с полным предоперационным обследованием и подготовкой желудочно-кишечного тракта. Амбулаторная ГС широко не используется в клиниках, так как требует определенных условий, дорогого оборудования, медицинского персонала, стерильного инструментария, постоянных дополнительных затрат (Eldar - Geva T.et al., 1998; Hauge K., Flo et al., 2000; Сафина М.Р., 2003).

К достоинствам гистероскопии и гистерорезектоскопии относятся: единственный метод, позволяющий визуально осмотреть полость матки и установить характер внутриматочной патологии и при выявлении патологии

позволяет сразу приступить к внутриматочным вмешательствам под контролем зрения. Гистероскопия малотравматична, легко переносится больными, что позволяет сокращать сроки пребывания в стационаре. Недостатки методов гистероскопии, гистерорезектоскопии - инвазивные процедуры, затратные, с возможными послеоперационными осложнениями (особенно после гистерорезекции), невозможность оценить степень распространенности внутреннего эндометриоза (Rampralona J.R. et al., 2017). Учитывая, что осмотр проводится только матки, невозможно высказаться о состоянии маточных труб и структуре яичников.

Таким образом, в современных условиях и в сложившейся демографической ситуации необходим набор высокоточных, безопасных, безболезненных, неинвазивных методик, отвечающих на максимальное количество вопросов, стоящих перед пациентом и гинекологом в ситуации женского бесплодия.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В период с 2015 по 2018 годы комплексное МР-исследование органов малого таза, включающее традиционную МРТ и МР-гистеросальпингографию, было выполнено 153 пациенткам, обратившимся амбулаторно или проходившим стационарное обследование и лечение по поводу бесплодия в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Группы обследованных пациенток

Распределение пациенток по возрасту, весу и росту представлено в таблицах 1-3.

У всех пациенток I и II групп установлен диагноз «Бесплодие».

Таблица 1 - Распределение пациенток по возрасту

Возраст (годы)	Количество больных		Секторно-круговая диаграмма
	Абс.	Доля	
до 29	53	35,44 %	<p>40 и более: 6 - 3.9% до 29: 53 - 34.6% 29-39: 94 - 61.4%</p>
30-39	94	61,70 %	
40 и более	6	4,09 %	
Всего	153	100 %	

Короб с декором и с усами	Гистограмма	Вероятностный график, Н.Р.
<p>Возраст, годы</p> <p>Возраст</p>	<p>Численность</p> <p>Возраст, годы</p>	<p>Возраст, годы</p> <p>Медианы порядк. статистик Н.Р.</p>
$M = 29,30_{31}; VR = 20 — 43$		$CC = 0,99; p = 0,16 — 0,22$

Из таблицы 1 следует, что наибольшее количество женщин обследовано в возрастном диапазоне 30-39 лет (61,4%), наименьшее количество - до 29 лет (34,6%), 40 лет и более - 3,9%.

Таблица 2 - Распределение пациенток по весу

Вес (кг)	Группа			
	I		II	
	<i>n</i>	<i>f, %</i>	<i>n</i>	<i>f, %</i>
50-59	16	10 19 31	18	15 26 39
60-69	44	39 53 66	47	53 67 80
70-79	23	17 28 41	5	2 7 18
Всего	83	100	70	100
СКД				
mid-p	0,99			

Таблица 3 - Распределение пациенток по росту

Рост (см)	Группа			
	I		II	
	n	f, %	n	f, %
149-159	7	8.4	5	7.2
160-169	56	67.2	42	60.0
170-179	20	24.4	18	25.8
Всего	83	100	70	100
mid-p	0,20			

Из таблицы 2 и 3 следует, что наиболее частый вес обследуемых женщин – от 60-69 кг, рост 160-169 см. Значительно реже пациентки обследовались весом 50-59 кг и ростом 149-159 см.

Комплексную МРТ проводили женщинам, состоящим в бесплодном браке, а также, планирующим беременность, в том числе с отягощенным анамнезом. Бесплодный брак – это отсутствие беременности в течение одного года при условии регулярной половой жизни без контрацепции. У пациенток старше 35 лет диагноз «бесплодие» был поставлен при отсутствии беременности в течение 6 месяцев и более при регулярной половой жизни без применения средств контрацепции.

Всем пациенткам диагноз «Бесплодие» гинекологи-репродуктологи устанавливали на основании данных анамнеза, патоморфологических исследований, характерных клинико-лучевых симптомов, инструментальных и лабораторных тестов, а также длительном клиническом динамическом наблюдении.

При анамнезе особое значение уделяли ранее перенесенным генитальным заболеваниям у женщин (Таблица 4).

Таблица 4 - Гинекологические заболевания в анамнезе

Гинекологические заболевания в анамнезе	Число больных	
	Абс.	%
Эндометриоз (1)	21	8 14 22
Воспалительные заболевания (2)	19	7 12 21
Кисты яичников (3)	15	5 10 17
Полип эндометрия (4)	13	4 9 17
Дисплазия шейки матки (5)	2	0,1 1 16
Без патологии (0)	83	44 54 65
Всего	153	100

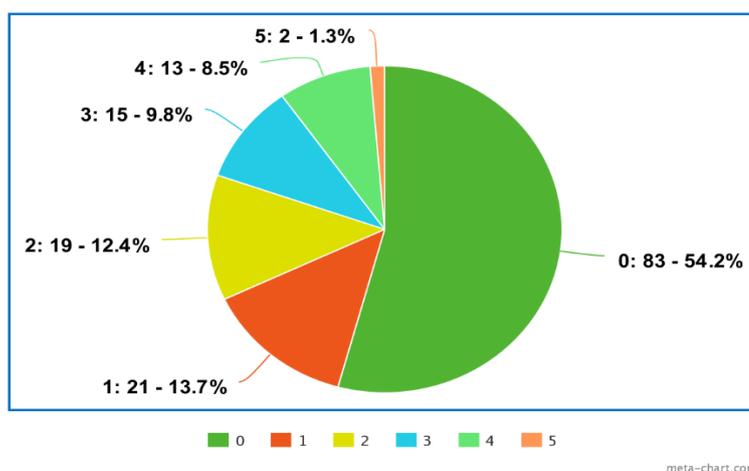


Рисунок 2- Гинекологические заболевания в анамнезе

Из таблицы 4 следует, что наиболее частыми гинекологическими заболеваниями в анамнезе у пациенток с бесплодием являлся эндометриоз (14%). Воспалительные заболевания органов малого таза (матка и придатки) наблюдались у 12% женщин с бесплодием. Кисты яичников были упомянуты 15 (9,8%) пациентками, у 11 из этих пациенток киста являлась следствием проявлений эндометриоза. Указания в анамнезе на полип эндометрия отмечали 13 (8,5%) пациенток, у 2 (1,3%) пациенток - дисплазия шейки матки.

В группу женщин, планирующих беременность с отягощенным анамнезом, входили также женщины, которые перенесли оперативные вмешательства по поводу эктопической беременности, реконструктивные операции на маточных трубах, консервативные миомэктомии и другие операции на органах малого таза (Таблица 5).

Таблица 5 - Перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза (n=71, 46,6% с 95%-м ДИ от 46,2 до 46,7%)

Вмешательство	Число больных	% от общего
Резекция яичников (РЯ)	19	6 12 21
Гистероскопия (ГС)	16	5 10 18
Кесарево сечение (КС)	13	4 8 16
Удаление очагов наружного генитального эндометриоза по брюшине и связкам (УНГЭ)	12	3 8 15
Миомэктомия (МЭ)	6	1 4 10
Удаление маточной трубы (УМТ)	5	1 3 9
Всего с операциями	71	39 46 54
Без операций (БО)	82	46 54 61
Всего	153	100

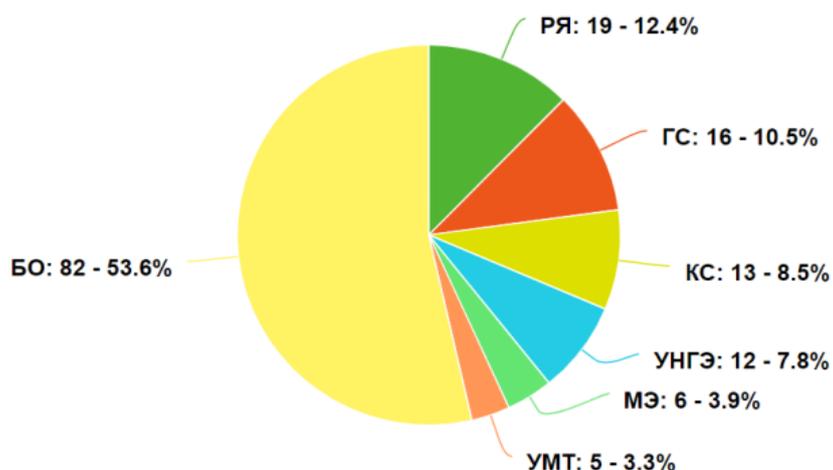


Рисунок 3 - Перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза

Из таблицы 5 следует, что большему количеству пациенток (53,6 %, с 95%-м ДИ от 53 до 63%) не выполнялись оперативные вмешательства на органах малого таза; 71 (46,4% женщин, с 95%-м ДИ от 46,2 до 46,7%) пациенток были оперированы: у 19 женщин была выполнена резекция яичника (в большинстве случаев по поводу эндометриоидных кист), 12 – лапароскопия по поводу очагов наружного генитального эндометриоза. У 16 (10,6%) женщин было проведено малоинвазивное вмешательство (гистероскопия). У 13 (8,6%) женщин роды проходили посредством кесарева сечения. Миомэктомия отмечалась у 6 женщин, у 5 женщин маточная труба удалена вследствие гидросальпинкса.

Распределение пациенток по группам представлено в таблице 6.

Таблица 6 - Общая характеристика групп обследованных пациенток

Группа	Символ	Группа		Всего	$f_2 - f_1$ %
		I	II		
1	2	3	4	5	6
Первичное БП	n	35	51	86	15 30 44
	f (%)	31 41 51	49 59 69	1,00	

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
Вторичное БП	N	48	19	67	
	$f(\%)$	60 71 81	19 29 40	1,00	
Всего	n	83	70	153	
	$f(\%)$	46 54 62	28 49 54	1,00	
Однородность	p	$1,6 \cdot 10^{-4}$			
Достигнутая мощность	$1 - \beta$	0,33 0,67 0,91			
Объем выборки при $\alpha = 0,05$ и $(1 - \beta) = 0,95$	N^*	174 290 576			

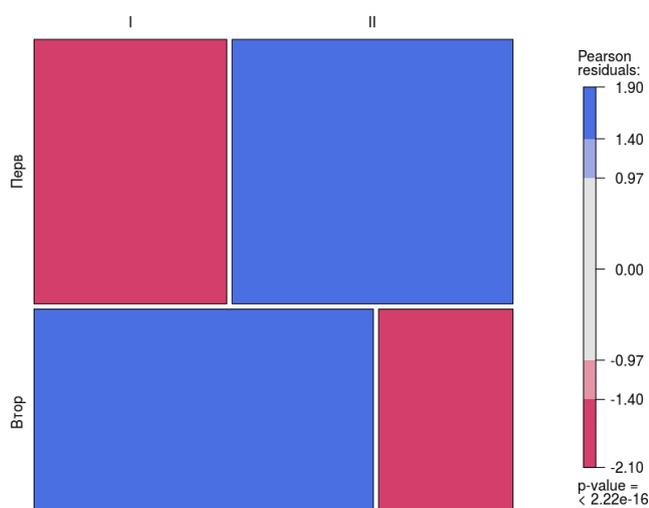


Рисунок 4 – Характеристика групп обследованных пациенток

Из таблицы 6 и рисунка 4 следует, что преобладающее количество женщин отмечалось с первичным бесплодием ($n=86$), со вторичным бесплодием – 67 женщин.

Основной жалобой всех пациенток ($n=153$) являлось отсутствие наступления беременности в течение 6-12 месяцев. В анамнезе беременность ранее была у 82 (53,6%) женщин, роды – у 42 (27,4%), аборт у 14 (9,1%) женщин, выкидыши –

19 (12,4%), внематочная беременность – у 7 (4,6%) женщин. Наследственность была отягощена у 42 (27,4 %) женщин.

Характеристика менструальной функции обследованных женщин представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика менструальной функции обследованных пациенток

Характеристика менструального цикла	Абс	%	Секторно-круговые диаграммы
Регулярность			
Регулярные	98	54 64 73	<p>Амен: 13 - 8.5%</p> <p>Нерег: 42 - 27.5%</p> <p>Ум: 98 - 64.1%</p>
Нерегулярные	42	19 27 37	
Аменорея	13	4 8 15	
Обильность			
Умеренные	113	65 74 82	<p>Скуд: 13 - 8.5%</p> <p>Обил: 27 - 17.6%</p> <p>Умер: 113 - 73.9%</p>
Обильные	27	11 18 26	
Скудные	13	4 8 15	
Болезненность			
Болезненные	97	56 63 71	<p>Безбол: 56 - 36.6%</p> <p>Бол: 97 - 63.4%</p>
Безболезненные	56	29 37 45	

Из таблицы 7 следует, что у большинства женщин 98 (64,05%) нарушений менструального цикла не отмечалось. Нерегулярный менструальный цикл был у 42 (27,45%) пациенток с бесплодием, резистентным к терапии. На отсутствие менструации жаловались 13 (8,5%) женщин. Обильные менструации отмечали всего 27 (17,6%) женщины, умеренные были - 113 (73,8%), скудные кровянистые выделения - у 13 (8,5%) женщин.

Мужской фактор бесплодия был исключен у всех супружеских пар по данным клинического обследования, посткоитального теста и результатам спермограмм.

Критериями включения пациенток в исследование послужили следующие данные:

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 исключающим наступление беременности (иммунологическая несовместимость, изолированный мужской фактор бесплодия вне применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, схемы комбинированных оральных контрацептивов по разным причинам, инфекции, передающиеся половым путем).
2. Относительные противопоказания к проведению МРТ: боязнь замкнутого пространства, хроническая сердечная недостаточность, психические заболевания, невозможность длительно находиться в спокойном положении лежа.

3. Абсолютные противопоказания к проведению МРТ: наличие в теле пациентки металлических объектов (ферромагнитные импланты, осколки, МРТ-несовместимые кардиостимуляторы).

Перед проведением комплексной МРТ от всех пациенток было получено информированное согласие на проведение комплексной МРТ малого таза. Получено одобрение этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11.04.2016 года.

Таким образом, у всех обследованных пациенток тщательно изучали жалобы, анамнез жизни, наследственную предрасположенность, наличие сопутствующей патологии, аллергологический и гемотрансфузионный анамнез, акушерско-гинекологический анамнез. Обращали внимание на анамнез и длительность бесплодия, количество беременностей, имевшихся в прошлом, самопроизвольных выкидышей, число медицинских абортов, замерших беременностей, преждевременных родов, эктопических беременностей, особенностей менструального цикла, наличие в анамнезе гинекологических заболеваний, хронических воспалительных процессов органов малого таза, оперативные вмешательства на органах малого таза и другие факторы риска бесплодия.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Ультразвуковые исследования

Ультразвуковое исследование и доплерометрию проводили на ультразвуковом аппарате Logiq Book XP (GE, США) с использованием линейного датчика с частотой 8-10 МГц и микроконвексного датчика частотой 10-12 МГц и на ультразвуковом аппарате HD 11 XE (Philips, Голландия) с использованием линейного датчика частотой 8-12 МГц, а также SSH-140A (Toshiba, Япония) с трансвагинальным датчиком частотой 6,5 МГц.

При проведении УЗИ малого таза оценивали:

1. Положение, форму, размеры, подвижность внутренних половых органов, кровоснабжение, структурные аномалии.
2. Толщину, морфологию, структуру, кровоток эндометрия, состояние полости матки.
3. Положение, подвижность, объём, число фолликулов, диаметр доминантного фолликула, фолликулярный резерв, наличие кист.
4. Выявление гидросальпинкса, наличие свободной жидкости в дугласовом пространстве.

При выявлении гидросальпинксов, для оценки эффективности и целесообразности дальнейшего хирургического лечения описывали состояние труб по следующим критериям:

- выраженность спаечного процесса (от единичных до множественных спаек);
- плотность спаек (от тонких до грубых тяжистых);
- диаметр гидросальпинкса (до или больше 15 мм);
- состояние слизистой оболочки, выстилающей маточную трубу (сохранена или нет складчатости);
- толщина стенки маточной трубы (нормальная или утолщена).

С целью оценки овуляторной функции и циклической трансформации эндометрия проводили ультразвуковой мониторинг фолликулогенеза по стандартному протоколу. Измеряли объём яичников по формуле $V = D1 \times D2 \times D3 \times 0,523$, количество антральных фолликулов, с 10-го дня менструального цикла наличие доминантного фолликула, динамику роста доминантного фолликула и его предовуляторную трансформацию, исчезновение фолликула - овуляция, появление жёлтого тела и фолликулярной жидкости в дугласовом пространстве, доплерометрия жёлтого тела. На 6-8-ой день после овуляции проводили исследование биофизического профиля матки по бальной системе с целью оценки т.н. имплантационного окна. Измеряли толщину

эндометрия, слоистость эндометрия, оценивали сократительную активность матки, эхогенность миометрия, пульсационный индекс и пиковую скорость кровотока.

Кроме того, для изучения полости матки проводили инфузионную соногистерографию. Показания: бесплодие, повторные аборты, врождённая патология полости матки, до или послеоперационная оценка состояния матки при миомах, полипах эндометрия, при подозрении на внутриматочные синехии. Противопоказания: беременность, воспалительные изменения органов малого таза, чрезмерное выделение крови из половых путей и установленная внутриматочная спираль.

Для уменьшения неприятных ощущений и спастических болей внизу живота пациентке рекомендовали применять нестероидные противовоспалительные средства за 30 минут до начала исследования. Антибиотики с профилактической целью обычно не назначали, только при повышенном риске инфекционных осложнений. В полость матки вводили баллонный катетер через цервикальный канал, раздували баллон 1-2 мл физиологического раствора. С помощью 20 мл шприца вводили тёплый стерильный физиологический раствор, сканировали датчиком, ориентировались вдоль продольной оси матки. Количество вводимого физиологического раствора варьировало в зависимости от растяжимости матки и чувствительности пациентки, обычно количество вводимого физиологического раствора составляло 40 мл. С помощью инфузионной соногистерографии определяли как диффузное, так и локальное утолщение эндометрия, выявляли анатомические особенности строения матки.

2.2.2. Рентгеновская гистеросальпингография

Рентгеновская гистеросальпингография - рентгенконтрастный метод, основанный на введении под давлением через цервикальный канал в полость матки рентгенпозитивного контрастного средства с последующей визуализацией

контрастированных изображений полости матки, маточных труб. Оценивали морфологические особенности маточных труб и их проходимость по проникновению контрастного вещества в свободную брюшную полость.

Основным показанием к проведению данного исследования является бесплодие, к другим показаниям относятся: повторные спонтанные аборты, аномалии развития мюллеровых протоков, образования матки и эндометрия, патология маточных труб. Абсолютные противопоказания – беременность, острая стадия воспалительных заболеваний органов малого таза, аллергические реакции на йодсодержащие препараты. Относительные противопоказания – активное менструальное кровотечение.

Исследование рекомендовано планировать на 7-12 день менструального цикла, так как эндометрий в эту фазу цикла тонкий и гладкий, что облегчает интерпретацию изображений.

Перед проведением исследования необходимо удостовериться в отсутствии беременности, поэтому перед процедурой уточняется уровень β -ХГЧ (хорионического гонадотропина).

При подозрении на острые воспалительные изменения органов малого таза следует определять скорость оседания эритроцитов для того, чтобы уточнить активность воспалительного процесса, а также анализ на биоценоз влагалища. Пациенткам, в анамнезе у которых отмечались воспалительные изменения органов малого таза, необходима антибиотикопрофилактика.

Премедикация:

1. За 1 час до обследования – обезволивающий препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).
2. Для предупреждения спазма маточных труб – глюкагон или бутилскополамин.
3. Если при гистеросальпингографии диагностировали гидросальпинкс – прием после исследования антибиотик в течение 5 дней.

При выполнении рентгеновской гистеросальпингографии пациентка находится на столе рентгеновского аппарата в положении лежа на спине как при гинекологическом осмотре. Промежность обрабатывается антисептиком и укрывается стерильным бельём. Зеркало вставлено во влагалище. Шейка матки фиксируется, влагалище обрабатываются растворами антисептиков. В цервикальный канал устанавливается зонд, либо баллонный катетер с металлическим маркером. Первая рентгенограмма органов малого таза с предварительно установленным цервикальным зондом, выполняется до заполнения полости матки контрастным средством. Далее, в ходе постепенного заполнения полости матки, соответственно фазам заполнения, последовательно выполняется четыре рентгенограммы. Первую рентгенограмму получают в ходе фазы раннего заполнения полости матки, когда лучше визуализируются небольшие дефекты наполнения. Вторую - при более полном («тугом») наполнении полости матки. В этой фазе наполнения оптимально оценивать форму полости матки. Третью рентгенограмму выполняли по наполнению маточных труб. Четвертую - на свободное проникновение контрастного вещества в брюшную полость, по этому изображению оценивается проходимость маточных труб. Рентгенограммы в косых проекциях позволяют получить изображение удлинённых маточных труб без наслаивающихся на них анатомических образований.

В полость матки вводятся чаще всего водорастворимые неионные контрастные вещества в объёме 10 мл.

Рекомендовано не допускать попадания пузырьков воздуха в полость матки при введении контрастного вещества, так как они затрудняют интерпретацию результатов.

Если в брюшной полости не появилось контрастное вещество, то его продолжают осторожно вводить. Если окклюзия маточной трубы обусловлена ее спазмом, то при продолжающемся введении контрастного вещества спазм может разрешиться, и труба станет видимой.

При усилении дискомфорта у пациентки, выраженного болезненного ощущения, при появлении признаков интравазации контрастного вещества (попадание контрастного вещества в вены или лимфатические сосуды), введение последнего прекращают.

Для оценки состояния нижнего сегмента матки, который при раздутом баллоне виден недостаточно четко, выполняли отсроченную рентгенограмму. Баллон сдували и катетер подтягивали в цервикальный канал, осторожно вводили дополнительное количество контрастного вещества и визуализировали нижний сегмент матки.

Таким образом, при рентгеновской гистеросальпингографии выполняли 4-5 рентгенограмм, примерная лучевая нагрузка составляла 0,1-0,9 мЗв.

2.2.3. Эндоскопические методы

Гистероскопия и лапароскопия проводились у пациенток по показаниям, с учетом анамнестических данных, лабораторно-клинических исследований, результатов рентгеновской и МР-гистеросальпингографией. Гистероскопия и лапароскопия выполняли роль референтных (по отношению к МР-гистеросальпингографии) методов; выполнялись в стационарных условиях гинекологом-хирургом.

Предоперационная подготовка включала: клинико-лабораторное обследование (общий анализ крови, время свертывания, время кровотечения, общий анализ мочи, мазок на степень чистоты), биохимический анализ крови, электролиты сыворотки, реакция Вассермана, гепатиты, группа крови, резус-фактор, флюорографию, ЭКГ, консультацию терапевта, при экстрагенитальной патологии - консультацию соответствующего специалиста и заключение о возможности оперативного вмешательства. Подготовка желудочно-кишечного тракта к операции: накануне очистительная клизма, операция проводилась натощак.

Гистероскопия и гистерорезектоскопия производились в условиях операционной на оборудовании, которое является частью лапароскопической стойки. Под внутривенной анестезией в асептических условиях после тщательной обработки входа во влагалище, влагалища, шейки матки, шейка матки бралась на пулевые щипцы. Измерялась длина полости матки и цервикального канала по зонду. При выявлении атрезий и стриктур цервикального канала проводилось его дилатация и бужирование. Цервикальный канал расширялся расширителями Гегара, после чего вводился гистероскоп, параллельно для улучшения условий для осмотра, в полость вводили жидкость для расширения полости матки. Сначала осматривался цервикальный канал, описывались деформации его, ровность стенок, наличие полипов. Затем осматривалась полость матки: наличие деформаций стенок, наличие устья маточных труб. Оценивалась слизистая оболочка: цвет, сосудистый рисунок, наличие изменений. После проведения полного осмотра полости матки, хирург под контролем телемонитора выполнял оперативное вмешательство. При выявлении полипов цервикального канала и полости матки, синехий, внутрисполостных перегородок, субмукозных узлов проводилась гистерорезектоскопия. Удалялись синехий, субмукозные узлы, полипы, перегородки полости матки. Затем проводилось отдельное диагностическое выскабливание полости матки и слизистой оболочки цервикального канала для точного и правильного установления диагноза и назначения лечения. Весь материал, полученный хирургом в ходе исследования, отправлялся в патоморфологическую лабораторию. Проводился контрольный осмотр полости матки, стенок. Оценивались дефекты, деформации, остатки слизистой оболочки, полипов. Выносился послеоперационный диагноз.

Лапароскопия. Лапароскопические операции проводились под эндотрахеальным наркозом. После обработки операционного поля раствором хлоргексидина, с помощью иглы Вереща пунктировалась брюшная полость, накладывался карбоксиперитонеум с давлением 13 мм рт.ст. Устанавливались оптический и 2 рабочих троакара. При обзорной лапароскопии производился

осмотр органов брюшной полости: печени, желчного пузыря, передней стенки желудка, сальника, купола диафрагмы, париетальной и висцеральной брюшины, петли кишечника на доступных осмотру участках. Оценивались их изменения, наличие спаечного процесса в брюшной полости, размеры матки, наличие миоматозных узлов; размеры яичников, их капсула, наличие стрий, желтых тел, кист. С помощью рабочих троакаров осматривались маточные трубы, их цвет, извитость, спаечные изменения, толщину, состояние фимбрий. При наличии вышеописанной патологии производилось разъединение спаек, выделение придатков из спаек, овариотомия, энуклеация кист яичников, миоматозных узлов, сальпингова-риолизис, адгезиолизис, фимбриопластика, туботомия.

Маточные трубы осматривались на всем протяжении, учитывались наличие гиперемии, отека, отмечалась их подвижность, патологические расширения и сужения, наличие гидатид, перитубарных спаек. Проподимость труб определялась при гидротубации индигокармином (0,4% раствор). При появлении индигокармина в брюшной полости в течение первой минуты трубы считались проходимыми. Излитие индигокармина через 2-5 минут оценивались как затрудненная проходимость. При обнаружении эндометриоидных гетеротопий отмечали место их локализации, размеры, количество, цвет. Проводилась санация брюшной полости. Контроль гемостаза. Из брюшной полости извлекались троакары. На трокарные раны накладывались швы и асептические повязки.

2.2.4. Комплексная магнитно-резонансная томография с МР-гистеросальпингографией

Стандартная подготовка к МР-исследованию:

1. Трехдневная подготовка больных к исследованию с назначением эспумизана (по 1 капсуле 3 раза в день по 1 капсуле), но-шпы (3x40 мг per os по 1 таблетке 3 раза в день) и бесшлаковой диеты для минимизации артефактов движения кишечника.

2. Опорожнение мочевого пузыря за 1 час до исследования, мочевой пузырь должен быть среднего наполнения, чтобы не вызывать смещение окружающих структур малого таза.

4. Непосредственно перед проведением МР-гистеросальпингографии всем пациенткам определяли микрофлору и степень чистоты в мазках, взятых из влагалища и цервикального канала шейки матки; анализ крови на RW, ВИЧ, анализ на инфекции, передающиеся половым путем.

Усовершенствованная методика комплексного МРТ малого таза

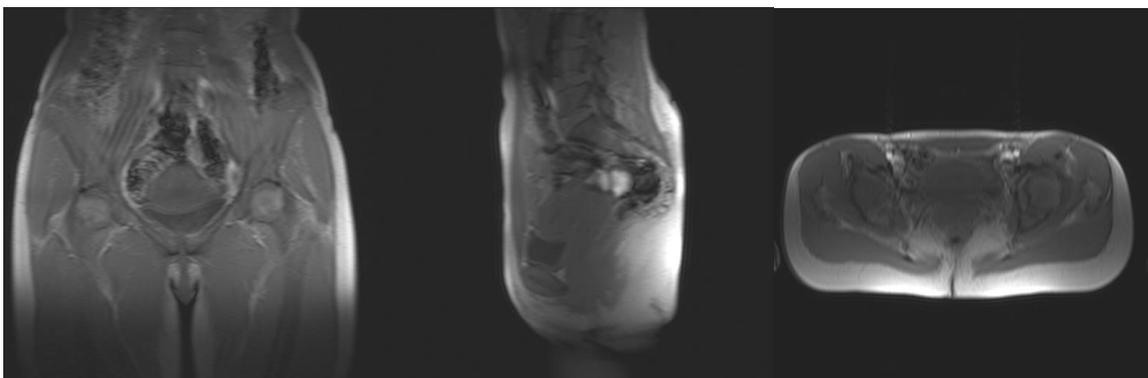
МРТ малого таза выполняли на установке «Espree» (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла. Для сбора данных применяли поверхностную матричную катушку для тела (CP Body Array Coil). Первоначальное центрирование осуществляли по положению световых маркеров, устанавливаемых на линии, соединяющей крылья подвздошных костей. Для улучшения визуализации органов малого таза одновременно подключали S3-S5 сегменты встроенной в стол МР-томографа поверхностной матричной катушки для позвоночника (CP Spine Array Coil). Их совместное применение обеспечивало получение высокого качества изображений. Для уменьшения двигательных и дыхательных артефактов, а также во избежание произвольного смещения поверхностной матричной катушки ее фиксировали к столу с помощью специальных ленточных мягкотканых креплений.

Пациентка располагается на столе в положении лежа на спине и подается в апертуру томографа головой вперед (рисунок 5).



Рисунок 5 - Положение пациентки при обследовании органов малого таза

Начальные топограммы в корональной, аксиальной и сагиттальной плоскостях получали с использованием быстрой поисковой программы для малого таза «Localizer» на основе импульсной последовательности «градиентное эхо» без задержки дыхания – TR (время повторения) – 15 мс, TE (время эхо) – 5 мс, FoV (поле обзора) – 400x400 мм, матрица – 128x256, толщина среза – 10 мм, количество срезов – 6, ТА (длительность исследования) – 11 сек. Визуализировать по ним патологические изменения органов малого таза не предоставляется возможным, они необходимы для центрирования последующих программ с большим разрешением и большим временем сбора данных (рисунок 6).



Корональная плоскость Сагиттальная плоскость Аксиальная плоскость

Рисунок 6 - Локалайзер (localizer или scout). Модифицированное градиентное эхо с низким пространственным разрешением

Для того чтобы установить косые срезы (детальная визуализация отдельных структур малого таза) применяли ультрабыстрые импульсные последовательности HASTE (Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo), которые чаще всего используются для исследования органов брюшной полости. Параметры: число срезов – 20, толщина среза – 6 мм, TR/TE – 1100/123 мсек, FOV – 400 - рисунок 7.

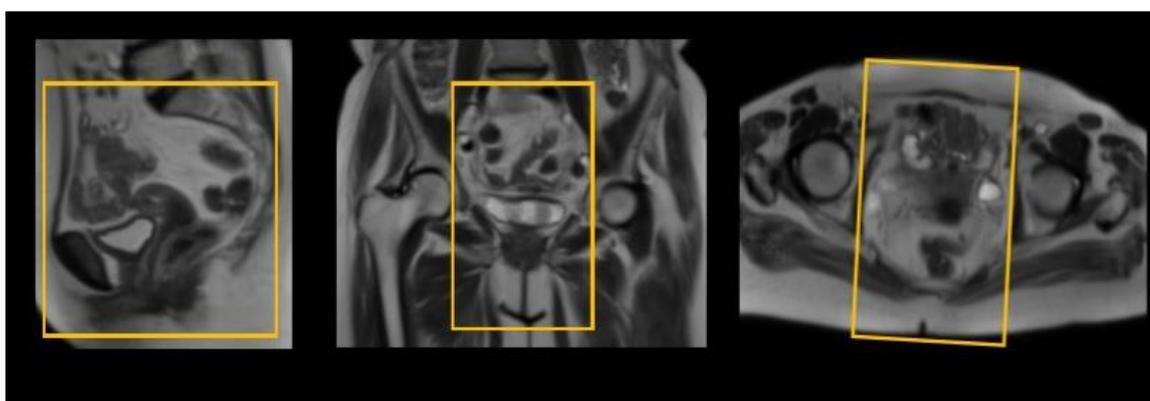


Рисунок 7 - Ультрабыстрые импульсные последовательности – (Half-Fourier Acquisition Single-Shot Turbo Spin-Echo)

Протокол исследования и параметры сканирования приведены в таблице 8.

Таблица 8 - Параметры сканирования при проведении МРТ малого таза

ИП	плоскость	ЧС	ТС, мм	TR, мсек	TE, мсек	FOV, мм	Dist factor %	ЧУ	ВС, мин
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
T2-ВИ	сагиттальная	16	3	4840	114	200	100	2	4,2
T2-ВИ	аксиальная	21	3	4000	94	251	20	4	3,4
T2-ВИ	корональная	21	3	4000	94	251	50	2	3,4

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
T1-FS- ВИ	аксиальная	13	3	500	12	200	20	3	3,5
T1-ВИ	аксиальная	28	4	840	14	350	30	2	4,3
T2-FS- ВИ	аксиальная	29	3	6440	101	250	10	2	4,0
ДВИ	аксиальная	35	3	8200	140	400	10	3	3,5
3D Flash	косоаксиальная	16	1,96	6	1,6	217	20	2	18 сек
Введение контрастного вещества									
3D Flash	косоаксиальная	16	1,96	6	1,6	217	20	2	18 сек

Примечание: FS – подавление сигнала от жировой ткани; ИП – импульсная последовательность; ЧС – число срезов; ТС – толщина среза; ЧУ – число усреднений; ВС – время сканирования; Матрица сбора данных 256x100; FOV – поле обзора (от мыса крестца до вульвы)

Из таблицы 8 следует, что для детальной характеристики органов и структур органов малого таза необходимо получение T2- и T1-ВИ. T2-ВИ в сагиттальной, аксиальной и корональной плоскостях являются основой визуализации органов малого таза, так как их применение позволяет оценить взаиморасположение анатомических структур, их размеры, структуру, выявить аномалии развития, исследовать зональную анатомию стенки, а также определить наличие свободной жидкости и объемные образования. При нормальном расположении матки (*anteversio anteflexio*) косо-аксиальные срезы центрировали параллельно с длинной оси матки косо-фронтальные перпендикулярной ей.

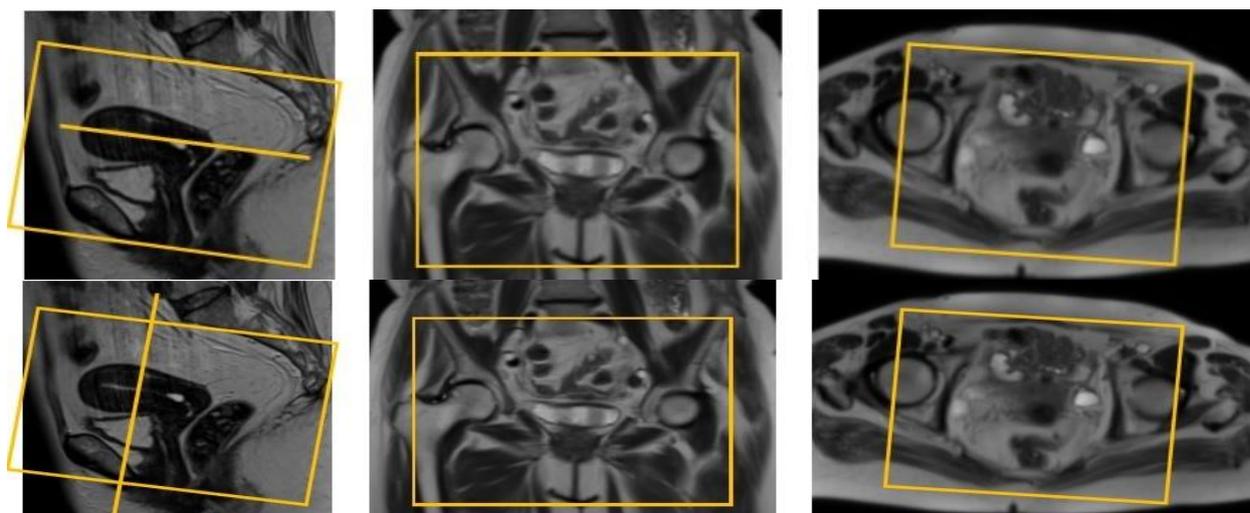


Рисунок 8 – Ориентация срезов (может быть как аксиальной плоскостью, так и корональной). В поле обзора должны входить матка и яичники

Для уточнения тканевой дифференцировки использовали T1-ВИ в наиболее информативной плоскости (корональной или аксиальной), при этом параметры центровки копировали по предварительно полученным T2-ВИ. Применение T1-ВИ позволяло выявить продукты деградации крови и жировую ткань, которая имеет повышенный МР-сигнал, оценить состояние тазовых лимфатических узлов.

Опцию подавления сигнала от жировой ткани при получении T2-ВИ малого таза применяли при решении отдельных диагностических задач. Для того, чтобы отдифференцировать геморрагический компонент и жировую ткань (например, при эндометриозе кистозных образований яичников) T1-ВИ дополняли спектральным подавлением жира.

МР-диффузия (фактор взвешенности $b=0$, $b=500$, $b=1000$), ИКД. Диффузионно-взвешенная МРТ использует T2-ВИ с двумя дополнительными градиентными импульсами, которые равны по величине и противоположны по направлению. В результате, формирующиеся изображения более чувствительны к молекулярному движению воды в направлении применяемых дополнительных градиентов. Ограничение движения молекул воды в случае повышенной

клеточности ткани (при онкологическом процессе) либо отека (при ишемии или воспалении) проявляется повышением сигнала на этих изображениях с появлением гиперинтенсивных (светлых) зон. Быстрая диффузия воды приведет к выраженному снижению сигнала и изображение выглядит более темным.

Таким образом, ДВИ использовали для исключения онкологической патологии и воспалительных изменений в малом тазу. Гиперинтенсивный на ДВИ сигнал также демонстрирует желтое тело беременности. Появление желтого тела в яичнике свидетельствует о сохранности менструального цикла.

Разработанная методика МР-ГСГ для оценки проходимости маточных труб

Подготовка: перед проведением комплексной МРТ и 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 9).

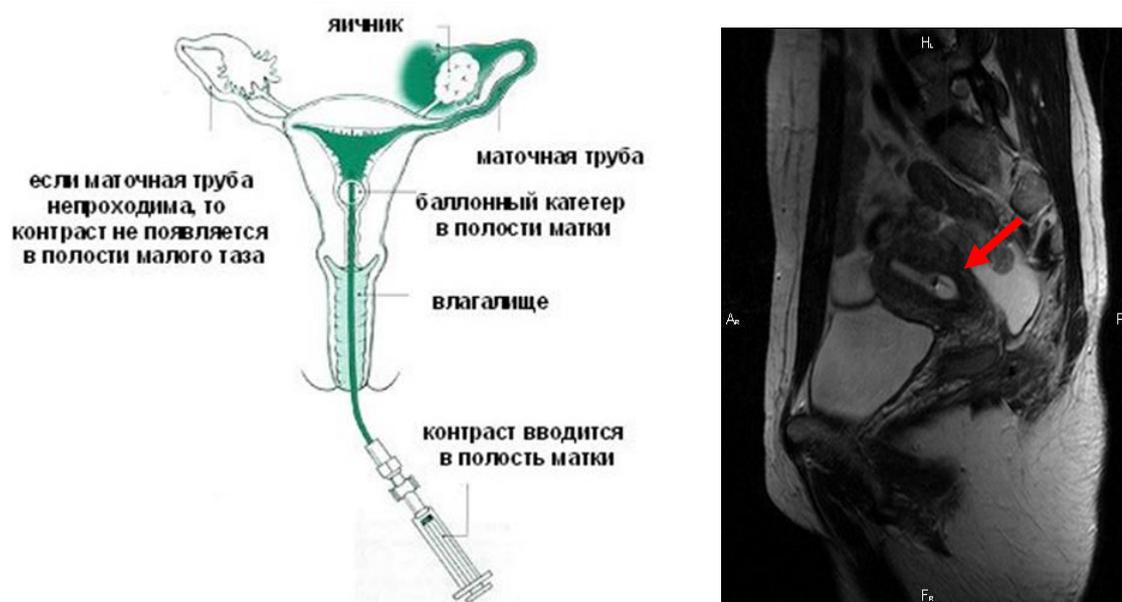


Рисунок 9 – Расположение катетера в полости матки (на МР-томограмме в сагиттальной плоскости указано стрелкой)

Сначала выполняли одну преконтрастную серию T1-ВИ (быстрое градиентное эхо, 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 10).

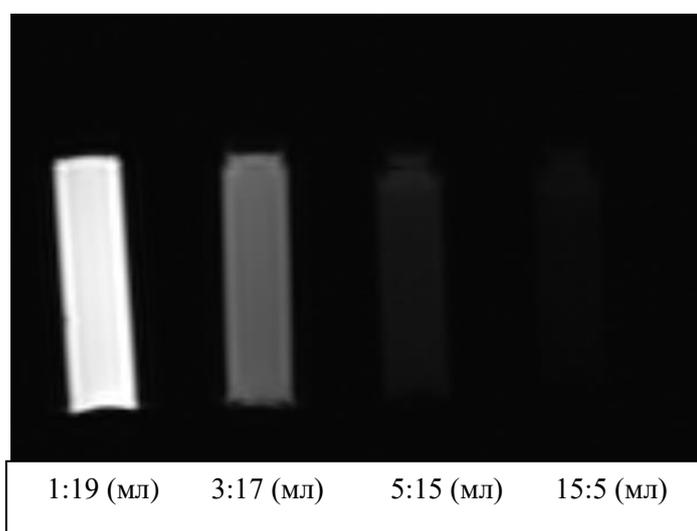


Рисунок 10 - Контрастное усиление при МР-ГСГ

В завершении исследования проводили постпроцессорную обработку: методика цифровой субтракции (вычитание из постконтрастных изображений преконтрастных); построение MIP-реконструкций маточных труб.

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 (Рисунок 11).

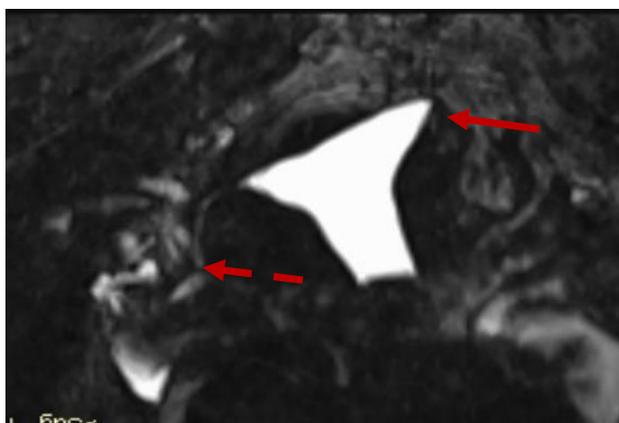


Рисунок 11 - Пациентка М., 27 лет (и/б № 3339). Левая маточная труба не проходима в интрамуральном отделе (стрелка); правая маточная труба проходима на всем протяжении (пунктирная стрелка)

Таким образом, нами усовершенствована методика комплексной МРТ малого таза с использованием традиционных импульсных последовательностей и МР-ГСГ, применение которой позволило одновременно получить информацию о морфологических и функциональных изменениях органов малого таза у женщин при бесплодии.

Разработанная методика МР-ГСГ позволила получить контрастные изображения маточных труб и оценить их проходимость, что позволило отказаться от проведения РГСГ, как методики характеризующейся ионизирующим излучением с возможностью развития осложнений.

Обобщенные данные о применении различных методов диагностики у женщин при бесплодии представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Методы исследования

Методы исследования	Общее количество	
	Абс.	%
Рентгеновская гистеросальпингография	39	19 26 33
УЗИ	153	100
МРТ и МРГ-СГ	153	100
Эндоскопические методы	153	100

Из таблицы 9 следует, что всем пациенткам были выполнены УЗИ, МРТ и МР-гистеросальпингография; рентгеновская гистеросальпингография проводилась лишь у 25,5% женщин. Рентгеновская гистеросальпингография выполнялась на начальном этапе научной работы при отработке методики МР-ГСГ, в последующем при получении большей информации при проведении МРГСГ от проведения РГСГ отказались.

2.3. Методы сбора, хранения и статистической обработки данных медицинского обследования с обоснованием использованных методов статистики и статистических программ

Сбор информации осуществлялся с помощью специально разработанной базы данных, позволяющей получать различные массивы информации.

Проведен всесторонний статистический анализ представленных данных, а именно: описательный и сравнительный статистические анализы. Для анализа мерных данных использовали программу PAST, в которой реализованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических

сравнений на основе процедур бутстрэпа и Монте-Карло (Hammer et al., 2001). Для статистического описания мерных данных (возраст, рост, масса тела) проверяли их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95%-ми доверительными интервалами.

Перед сравнением данных в двух независимых выборках (группах) проводили проверку согласия с нормальным распределением с помощью критериев Шапиро-Уилка (W), Андерсона-Дарлинга (A) и Жарка-Бера (JB). В случае двух последних критериев использовали оценки P-значений методом Монте-Карло.

Следуя современным рекомендациям, везде где возможно, были использованы средства визуализации (наглядного графического представления) исходных данных и результатов их статистического анализа: гистограммы, коробки с декольте и с усами, вероятностные графики.

Для статистических сравнений использовали как параметрические, так и непараметрические критерии. Параметрические критерии: F-критерий Снедекора-Фишера и критерии Левина для проверки равенства дисперсий, t-критерий Стюдента – при равенстве дисперсий и критерий Уэлча – в случае статистически значимо различающихся дисперсий. Непараметрические критерии: Манна-Уитни (U), Муда (на основе статистики χ^2), Колмогорова-Смирнова (KS). Ориентировались на P-значения, полученные методом Монте-Карло.

В соответствии с современными рекомендациями сравнение данных основывали не только на P-значениях, но и на 95%-х ДИ для разности сравниваемых средних значений и для отношения шансов. Для анализа счетных данных (например, баллы) также использовали программу StatXact-8. В частности 95%-е ДИ для распределения по числу баллов оценивали как ДИ для параметров полиномиального распределения.

Проблема множественных сравнений. Когда число сравниваемых выборок (групп) больше двух, то для их попарного сравнения нельзя применять двухвыборочные статистические критерии типа параметрического t-критерия

Стьюдента (и его модификации) или непараметрического критерия Манна-Уитни. Решению этой проблемы посвящено много методических статей и руководств. Она не имеет однозначного решения и поэтому процедур и критериев множественных сравнений много. В данном исследовании использованы критерий Тьюки и критерий Манна-Уитни с поправкой на множественность сравнений по Бонферрони. Был реализован расчет точных байесовских доверительных интервалов для пропорций (Se, Sp, PPV и NPV) и доверительных интервалов MOVER для отношений некоторых из них (LR [+] и LR [-]) (Newcombe, 2012). В соответствии с международными руководящими принципами (ICMJE, 2013) статистическая значимость наблюдаемых эффектов была проверена не только значениями P, но и доверительными интервалами (ДИ) для оцененных различий, соотношений и т.д. Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый «размер эффекта» (Kraemer, Frank, Kupfer, 2011; Newcombe, 2012).

В качестве измерений размера эффекта использовали AUC (площадь под ROC-кривой). Согласно рекомендациям, восходящим к Колмогорову А.Н. и подтвержденным около 50 лет спустя (Sterne, Davey Smith, 2001) и недавно обоснованным с бейзовской точки зрения (Colquhoun, 2014; Johnson, 2013), мы использовали значение около 0,005 как критический уровень значимости, поскольку преодоление уровня 0,05 следует рассматривать как очень слабое доказательство против нулевой гипотезы (Benjamin et al., 2018).

Для удобства пользователя предложена табличная форма представления основных сведений об использованных программах (таблица 10).

Таблица 10 - Описание использованных в работе статистических программ
и их назначения

Программа	Версия и/или дата	Использованные процедуры и методы	URL	Ссылка
1	2	3	4	5
PAST	3.20 04.2018	Критерии нормальности, дисперсионный и корреляционный анализы, точечные и интервальные оценки параметров, множественные сравнения с использованием непараметрических методов на основе бутстрепа и Монте- Карло.	http://folk.uio.no/ohammer/past/	Hammer et al., 2001
BoxPlotR	11.01.20 17	Построение коробов с декольте и с усами	http://shiny.chemgrid.org/boxplotr/	
JASP	0.8.0.0 17.08.20 16	Бейзовский t-критерий, точечная оценка стандартизированного размера эффекта по Коуэну dC, множественные сравнения post hoc.	https://jasp-stats.org/	Love et al., 2015

1	2	3	4	5
Jamovi	0.9.2.3 18.08.20 18	Новейшая статистическая методология	https://www.jamovi.org/	
G*Power	3.1.9.2 28.03.20 14	Оценка достигнутой мощности критерия и необходимых объемов выборок.	http://www.gpower.hhu.de/	Faul et al., 2007
LePAC	2.0.41	Бейзовский анализ таблиц сопряженности	http://lmrs.univrouen.fr/Persopage/Lecoutre/PAC.htm	
LePrep	2.1.0 01.04.20 11	Вероятности воспроизведения и доверительные (ДИ) и предсказательные интервалы для размеров эффекта и значений P (Pval).		
MOVER-D	—	ДИ для разности долей	http://profr.obertnewcomberesources.yolasite.com/	
MOVER-R	—	ДИ для отношения долей		
StatXact	8.0.0 27.03.20 17	Точные непараметрические критерии и процедуры	http://www.cytel.com/software/statxact	

1	2	3	4	5
Statistical tests	2015	p-значения точного критерия Фишера для таблиц 2x2 and 2x3	https://www.cog-genomics.org/software/stats	
Meta-chart	—	Визуализация статистических данных	https://www.meta-chart.com/	
Chi-square Test	2015	Анализ таблиц сопряженности и мозаичные диаграммы	https://langtest3.shinyapps.io/chisq/	Mizumoto, 2015
Cohen's Kappa		Каппа Коуэна и другие меры согласованности	https://langtest3.shinyapps.io/kappa/	
AgreeStat	2015.6	Анализ межэкспертных рейтингов	http://agreestat.com/	

Mizumoto A. (2015). Langtest (Version 1.0) [Web application]. Retrieved from <http://langtest.jp>

Все перечисленные программы, за исключением StatXact, являются свободно доступными.

Таким образом, основу для научного анализа составили результаты полученных данных комплексной МРТ 153 женщин с бесплодием. Проведение

одномоментной комплексной МРТ позволило получить информацию о морфологических (миомы, полипы эндометрия, аденомиоз, эндометриоз) и функциональных (проходимость маточных труб) изменениях органов малого таза у женщин при бесплодии, что послужило отправной точкой для выбора тактики ведения и лечения данной категории пациенток.

Проведение МР-ГСГ характеризуется субъективно менее выраженным, чем при использовании ГСГ дискомфортом у обследуемых пациенток. Данный вывод обусловлен тем, что используется не йодсодержащее контрастное вещество, а контрастный раствор, состоящий из гадолиний содержащего вещества (гадобутрол, 1 ммоль/мл) и физиологического раствора (0,9%, 15-20 мл).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ГИСТЕРОСАЛЬПИНОГРАФИИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

3.1. Результаты магнитно-резонансной томографии у женщин основной (I) группы

На основании проведенной комплексной МРТ, выявленные функциональные и/или морфологические изменения органов малого таза у женщин при бесплодии I группы (основной), представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Количество и выявленная патология у женщин основной группы

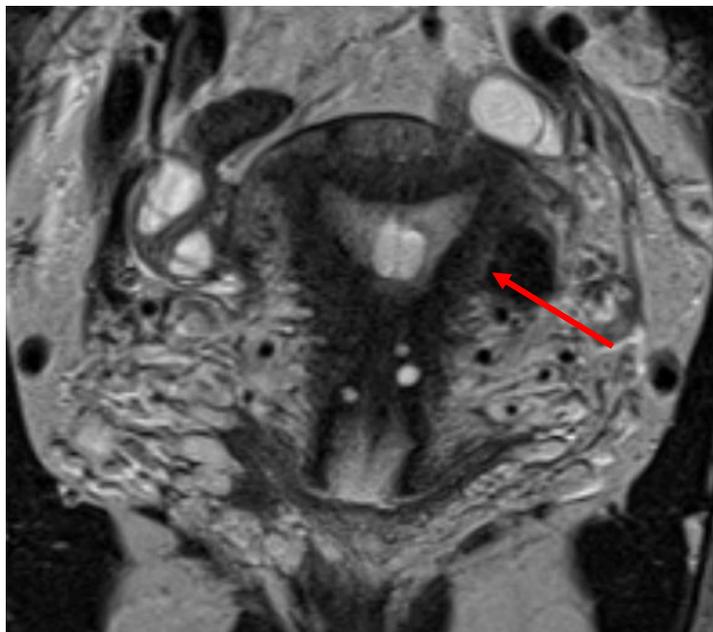
N	Выявленная патология	Количество	
		Абс.	%
1	Лейомиомы	18	21,6
2	Аденомиоз	13	15,6
3	Эндометриоз	29	35
4	Полип эндометрия	8	9,6
5	Состояние маточных труб	15	18
	Гидросальпинкс	8	9,6
	Нарушение проходимости	7	8,4
Всего		83	100

Лейомиомы (18; 21,6%)

По данным МРТ выявлены лейомиомы различной локализации: субмукозные (n=2), субсерозные (n=13), интрамуральные (n=3). Наиболее часто

встречался гиалиновый (n=16), реже кистозный и клеточный тип дегенерации (n=1, n=1, соответственно).

Гиалиновая дегенерация считается наиболее распространенной формой ишемической трансформации доброкачественных образований миометрия. В нашем исследовании гиалиновая дегенерация встречалась у большинства пациенток (88,8%). В основе гиалиновой дегенерации – гиалинизация стромы, замещение гиалином гладкомышечных клеток образования. При МРТ миоматозные узлы гиалинового типа дегенерации характеризуются пониженным (гипоинтенсивным) МР-сигналом на T2-ВИ (рисунок 12).



T2 -ВИ аксиальная плоскость

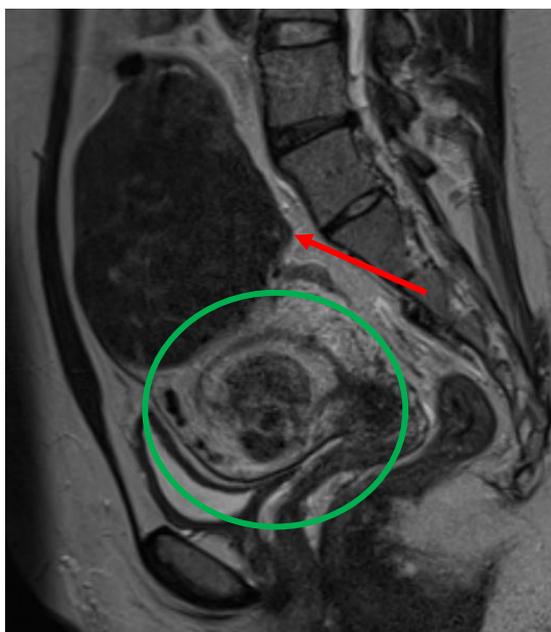
Рисунок 12 - Пациентка Б., 34 года (и/б 69291)

На T2-ВИ по длинной оси матки отмечается субсерозная лейомиома в области левого ребра матки, округлой формы, с четкими и ровными контурами, с признаками гиалиновой дегенерации (стрелка). Лейомиома деформирует наружный контур в области левого ребра матки.

Субсерозные лейомиомы (n=13) не сопровождалась клинической симптоматикой, хотя, по литературным данным, возможны такие осложнения, как

перекрут субсерозной миомы на узком основании, или «ножке», что сопровождается развитием инфаркта лейомиоматозного узла и клинической картиной острого живота. При МРТ лейомиомы данной локализации деформируют наружный контур матки, а при больших размерах изменяют ее положение и угол наклона тела матки, полость матки при этом не деформирована.

Лейомиомы субмукозной локализации (n=2) выявляли на T2-ВИ в коронарной, сагиттальной или аксиальной плоскости относительно тела матки за счет деформации ее полости с наличием «дефекта наполнения» на фоне гиперинтенсивного сигнала от эндометрия (рисунок 13).



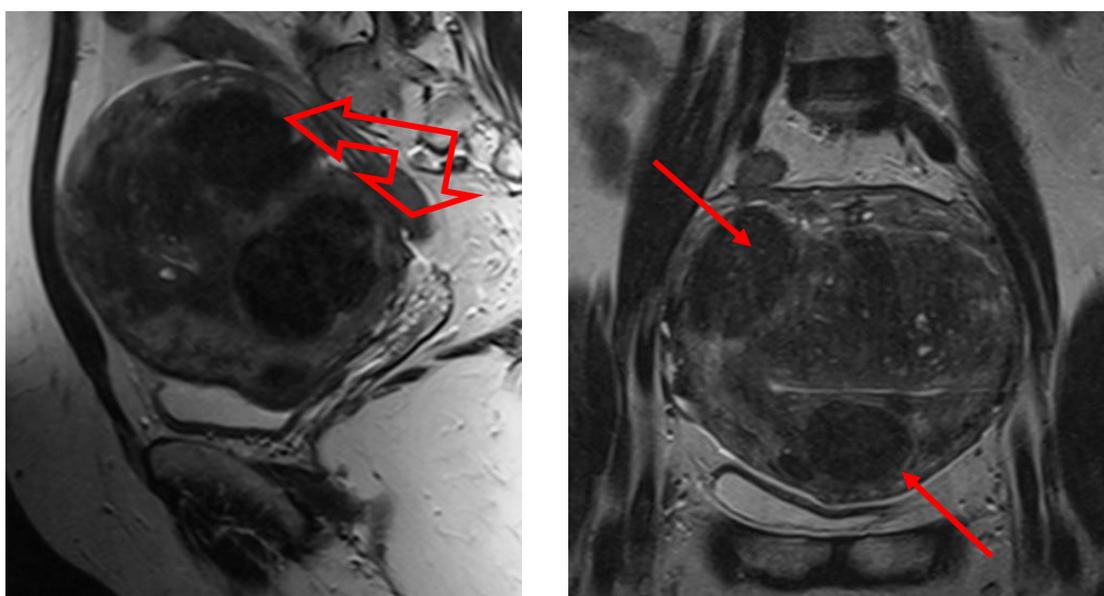
T2-ВИ сагиттальная плоскость

Рисунок 13 - Пациентка А., 32 года (и/б 69291)

На T2-ВИ в сагиттальной плоскости по задней стенке матки отмечается субсерозная лейомиома, овальной формы, с четкими и неровными (бугристыми) контурами, с признаками гиалиновой дегенерации (стрелка). Лейомиома деформирует наружный контур. По передней стенке матки – субмукозная

лейомиомы с признаками кистозной и гиалиновой дегенерации, деформирующая полость матки (круг).

МР-семиотика интрамуральных лейомиом (n=3) типичная, с наличием псевдокапсулы, представляющей собой компремированный эндометрий в виде кольца, характеризующегося изогиперинтенсивным по сравнению с окружающим миометрием МР-сигналом на T2-ВИ (рисунок 14).



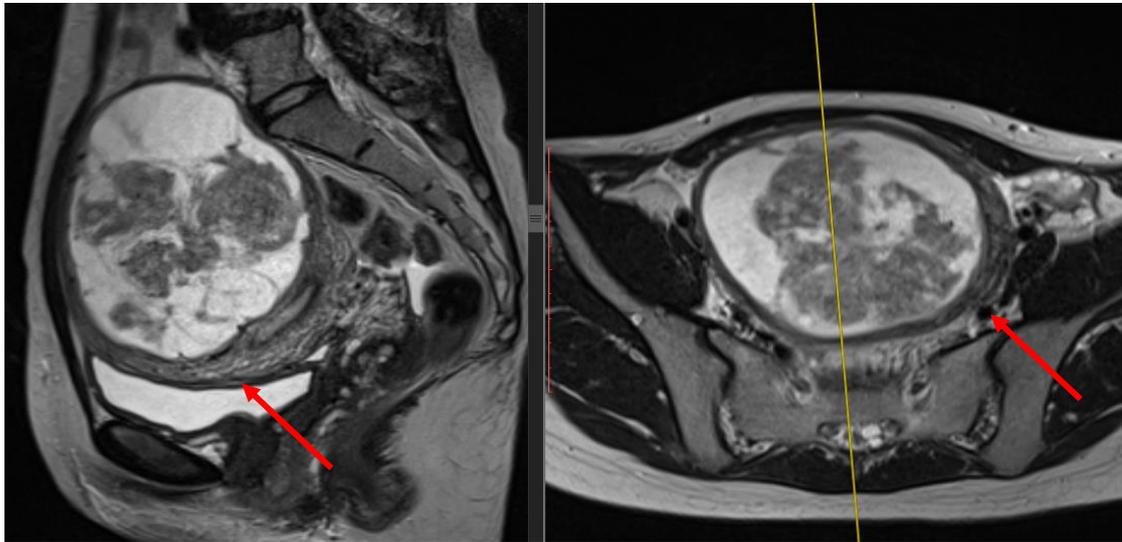
а – T2-ВИ сагиттальная плоскость б – T2-ВИ корональная плоскость

Рисунок 14 (а, б) - Пациентка Е., 36 лет (и/б 9445)

На T2-ВИ в сагиттальной (а) и корональной (б) плоскостях на фоне проявлений аденомиоза визуализируются интрамуральные лейомиомы, овальной формы, с четкими и неровными контурами, с признаками гиалиновой дегенерации (стрелки).

Клеточный тип дегенерации миоматозного узла с очагами гладкомышечных клеток выявлен лишь у одной пациентки. При гистологическом исследовании в составе лейомиом выявляют гладкомышечные клетки, а также различное количество коллагеновых волокон. Так называемые клеточные лейомиомы, в

которых содержание межклеточного коллагена минимально, могут иметь более интенсивный МР-сигнал на Т2-ВИ (рисунок 15).



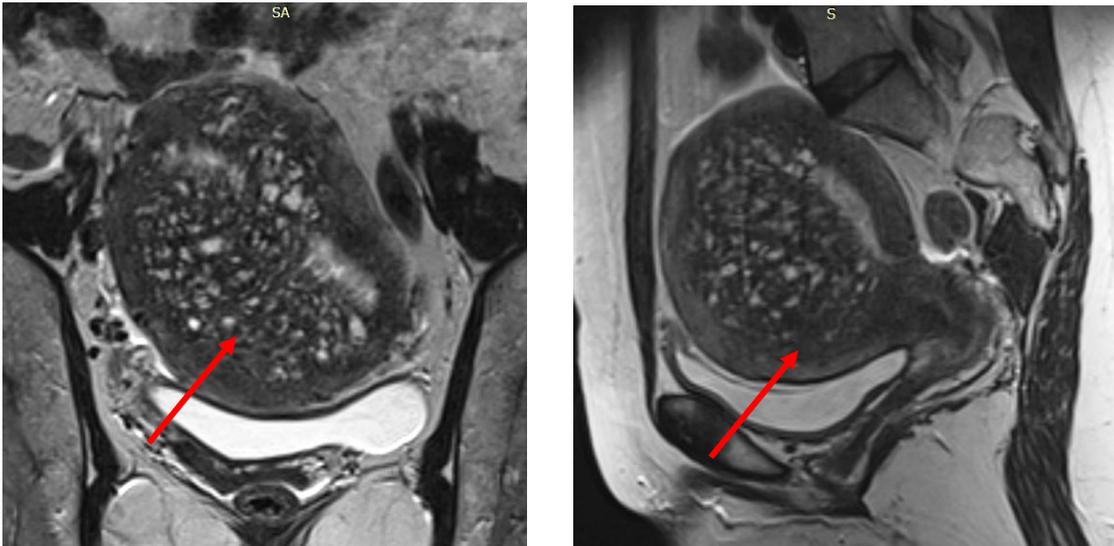
а – Т2-ВИ сагиттальная плоскость б – Т2-ВИ аксиальная плоскость

Рисунок 15 (а, б) - Пациентка Е., 35 лет (и/б 1378)

На Т2-ВИ в сагиттальной (а) и корональной (б) плоскостях на определяется интрамурально-субсерозно расположенная лейомиома с неоднородным содержанием, округлой формы, с четкими и неровными контурами (стрелка).

Аденомиоз (n=13, 15,6%).

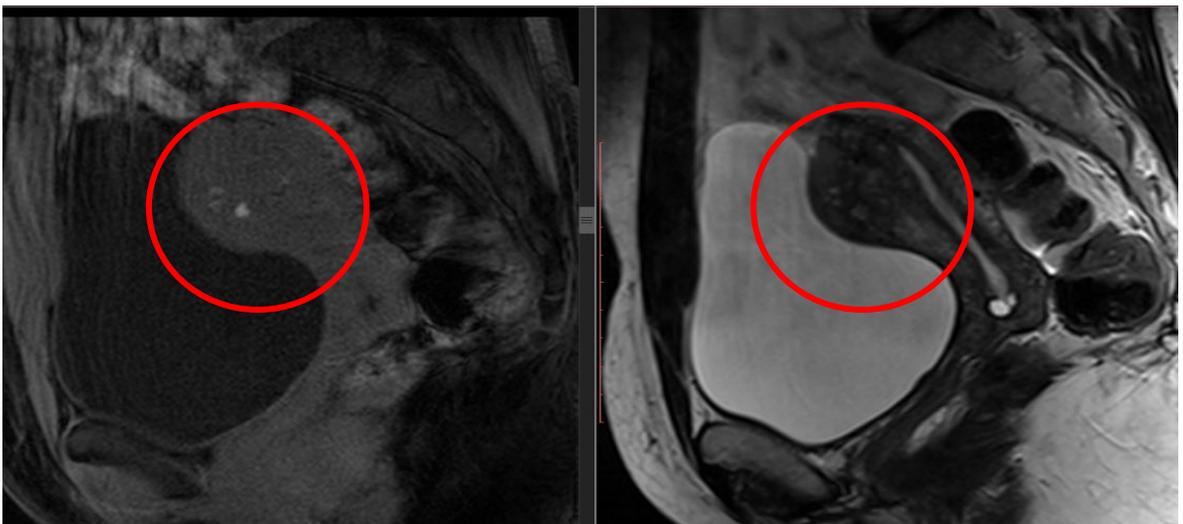
По данным МРТ выявлены МР-признаки аденомиоза матки: диффузная форма – n=8 (61,5%), узловая – n=3 (23%), очаговая – n=2 (15,3%) – (рисунки 16-18).



а – T2-ВИ корональная плоскость б – T2-ВИ сагиттальная плоскость

Рисунок 16 (а, б) - Пациентка А., 34 года (и/б 5674). Диффузная форма аденомиоза

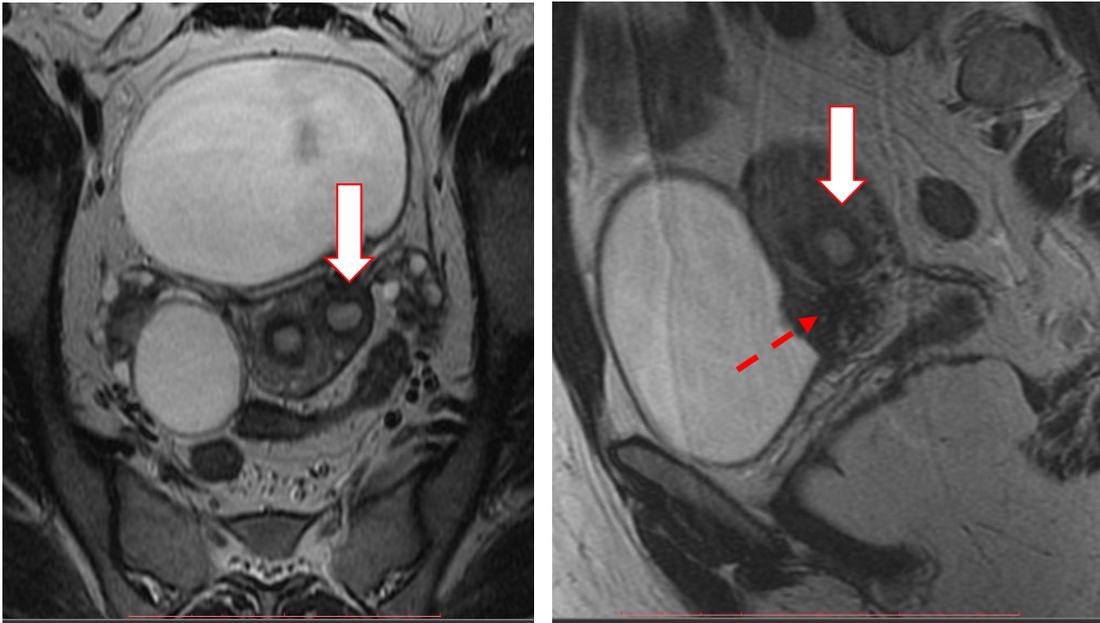
Матка увеличена в размерах, имеет шаровидную форму с гиперинтенсивными на T2-ВИ (а, б) участками кистовидной перестройки по типу «швейцарского сыра» в структуре переходно-соединительной зоне матки (стрелка) - гипертрофированные эндометриальные железы.



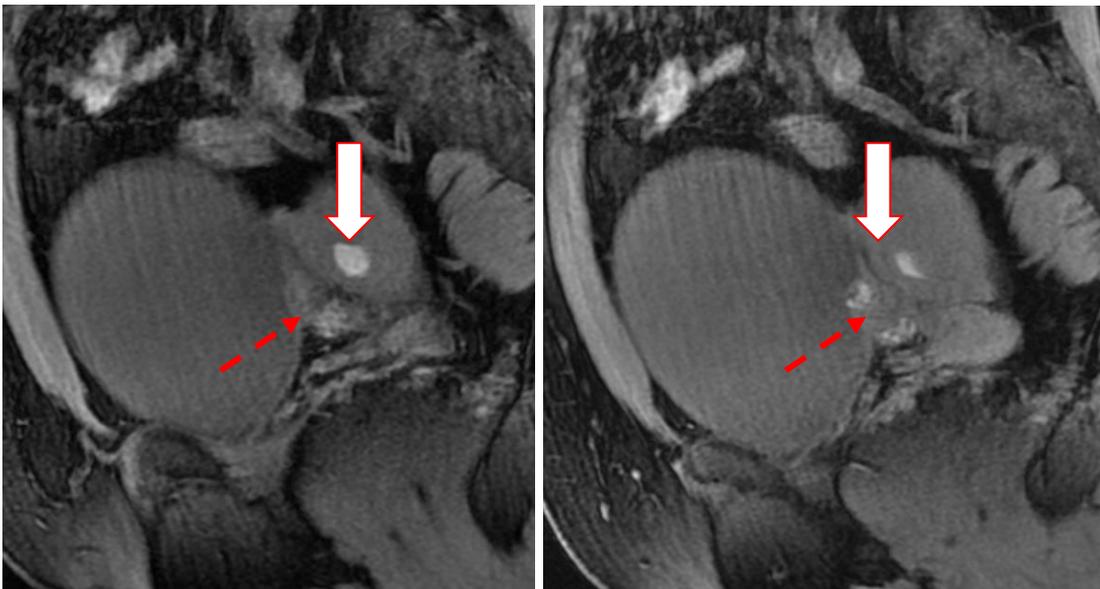
а – T1-fs-ВИ сагиттальная плоскость б – T2-ВИ сагиттальная плоскость

Рисунок 17 (а, б) - Пациентка В., 32 года (и/б 3700). Узловая форма аденомиоза (n=3; 23%)

Отмечается локальное утолщение переходно-соединительной зоны передней стенки матки с наличием мелких участков кистовидной перестройки на T2-ВИ (б) с геморрагическими включениями (а) на T1-fs-ВИ (круг) - гипертрофированные эндометриальные железы.



а - T2-ВИ корональная плоскость б - T2-ВИ сагиттальная плоскость



в, г - T1-fs-ВИ сагиттальная плоскость

Рисунок 18 (а-г) - Пациентка В., 35 лет (и/б 78991). Аденомиома матки.

В структуре матки визуализируется очаговое образование округлой формы с кровоизлиянием с четкими неровными контурами без деформации полости матки (основное отличие от лейомиом), что является специфичным признаком аденомиоза (широкая стрелка). Кроме того, клетчатка между маткой и мочевым пузырем слева облитерирована за счет узлового фиброзного гипоинтенсивного на T2-ВИ (а, б) инфильтрата с множественными мелкими гиперинтенсивными на T1-fs-ВИ (в, г), кровоизлияниями с признаками инвазии верхней стенки мочевого пузыря и передней стенки матки (пунктирная стрелка).

Дифференциальная МР-диагностика аденомиоза и миом матки:

- лейомиомы (четкий ровный контур, отсутствие связи с переходной зоной, присутствие масс-эффекта, деформация наружного или внутреннего контура тела матки).

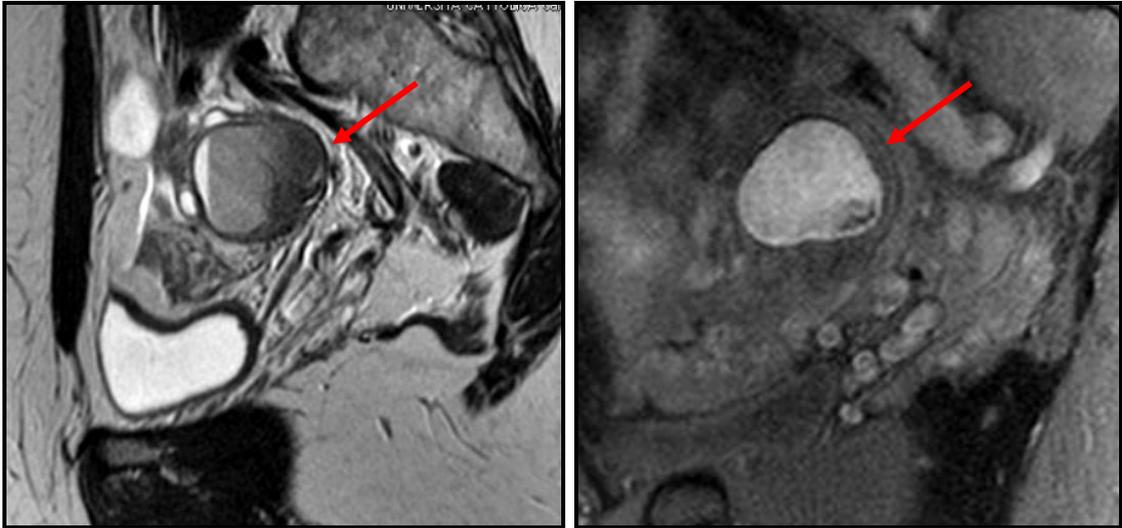
- аденомиоз («стертость» границ с миометрием, связь с переходной зоной, отсутствие масс-эффекта, несмотря на сопоставимые с миомой размеры).

Наружный генитальный эндометриоз (при расположении гетеротопий на яичниках, маточных трубах, связочном аппарате матки и труб, брюшине малого таза и т.д.) был выявлен по данным МРТ у 61 (73,5%) женщины.

Эндометриоидные кисты (n=19, 65,5%). Данная форма эндометриоза проявляется в виде очагов ткани на поверхности яичника или в толще его ткани. При большой распространенности процесса образуются кисты, содержимое которых напоминает жидкий шоколад, в результате чего они часто называются «шоколадные» кисты.

Эндометриоидная киста – киста с капсулой толщиной до 2-4 мм, содержит продукты распада гемоглобина и характеризуется гиперинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ и гетерогенным МР-сигналом на T2-ВИ (часто с двухслойной структурой, с уровнем седиментации – рисунок 19),

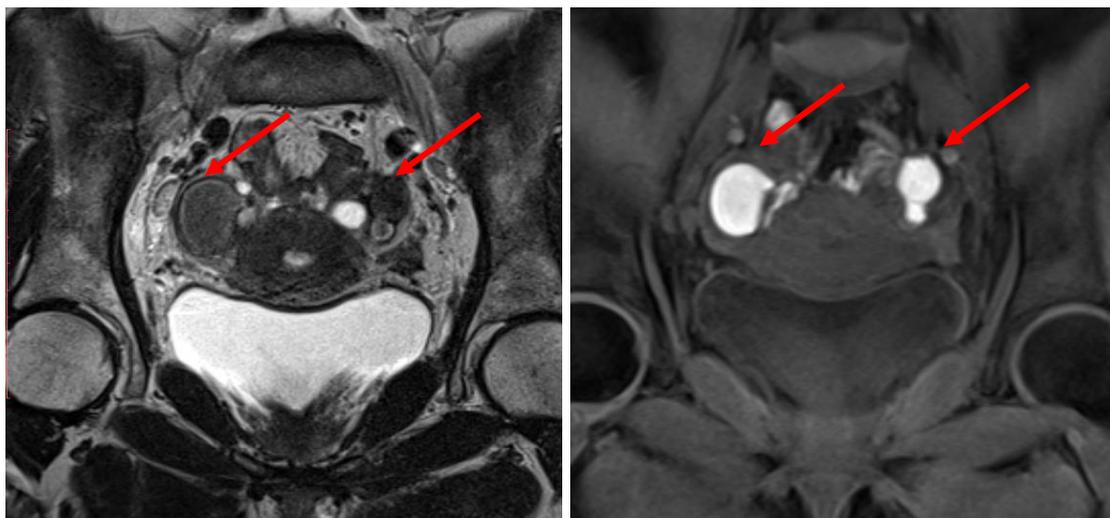
может содержать перегородки, тромбы, солидный компонент отсутствовал. Эндометриоидные кисты встречались как множественные, так и единичные.



Т2-ВИ сагиттальная плоскость Т1-fs-ВИ сагиттальная плоскость

Рисунок 19 (а, б) - Пациентка Е., 31 год (и/б 1455). Эндометриоидная киста яичника

На Т2-ВИ и Т1-fs-ВИ в сагиттальной плоскости (стрелки) эндометриоидная киста имеет неоднородный гетерогенный МР-сигнал с наличием с уровнем седментации, с наличием единичных тромботических масс. На Т1-FS-ВИ имеет неоднородно повышенный МР-сигнал вследствие геморрагического содержимого.

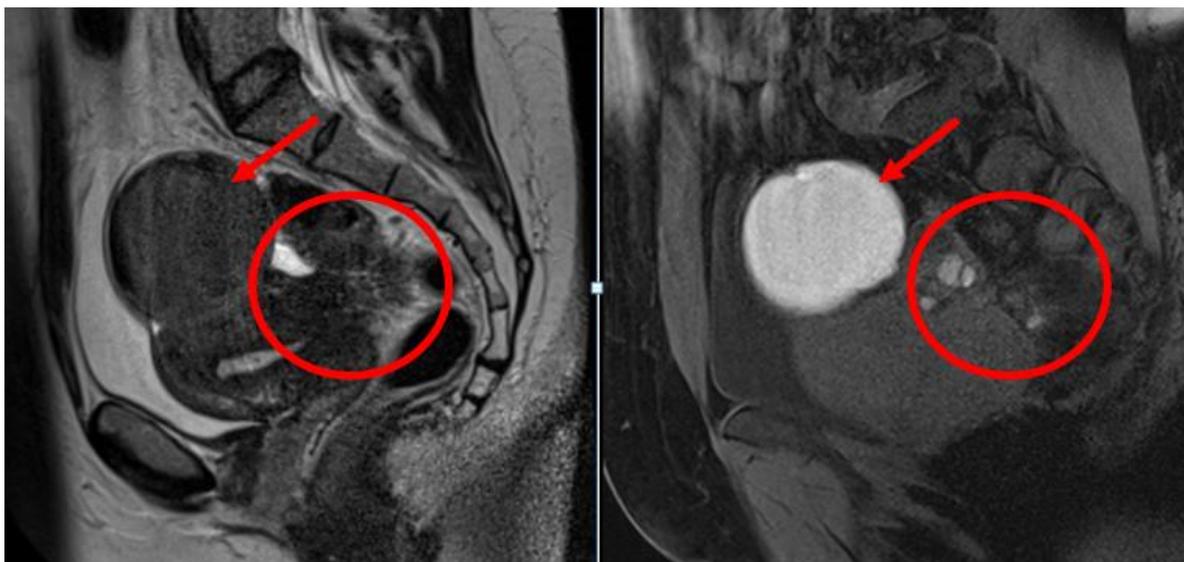


а - T1-fs-ВИ корональная плоскость б - T2-ВИ корональная плоскость

Рисунок 20 (а, б) - Пациентка А., 32 года (и/б 5674). Множественные эндометриодные кисты яичников

На T2-ВИ и T1-fs-ВИ в корональной плоскости (стрелки) визуализируются множественные округлой формы эндометриодные кисты яичников, характеризующиеся гипоинтенсивным МР-сигналом на T2-ВИ и гипер- на T1-fs-ВИ за счет геморрагического содержимого.

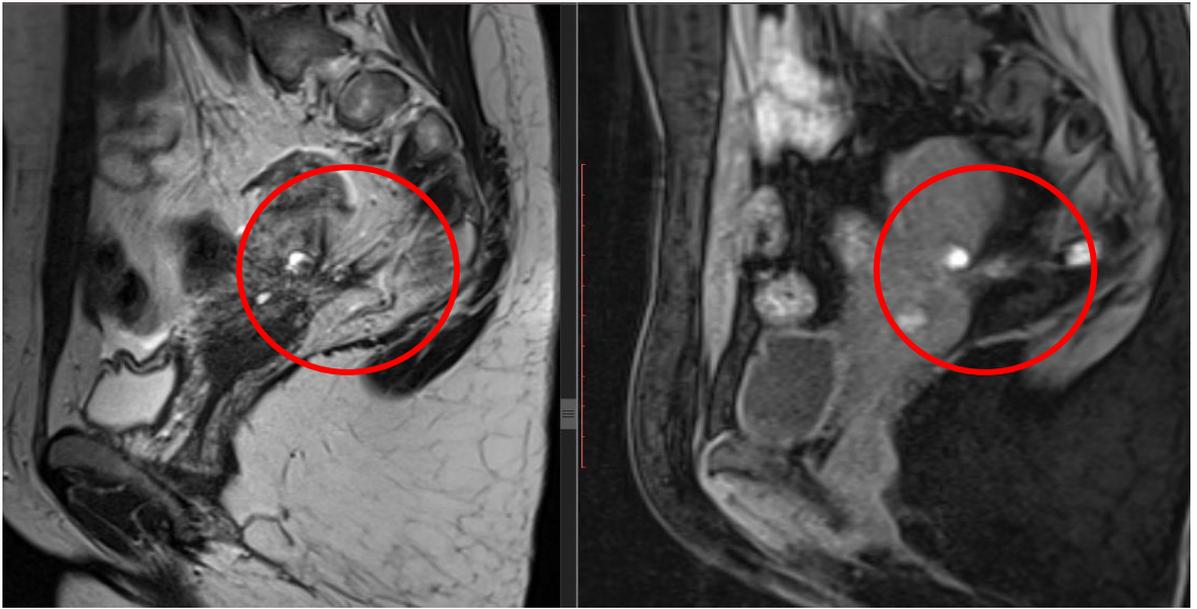
Ретроцервикальный эндометриоз - экстраперитонеальная форма наружного генитального эндометриоза с локализацией очагов в клетчатке между задней поверхностью тела матки на уровне перешейка и прямой кишкой (Рисунки 21-22).



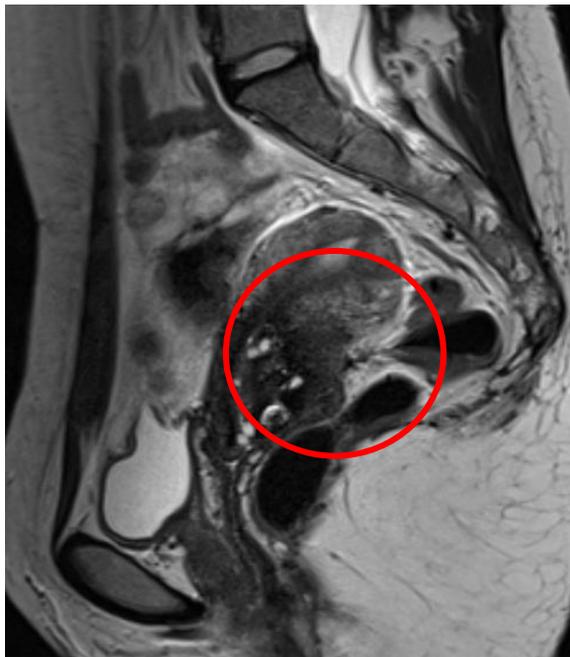
а - T2-ВИ сагиттальная плоскость б - T1-fs-ВИ сагиттальная плоскость

Рисунок 21 (а, б) - Пациентка И., 36 лет (и/б 7891). Наружный генитальный эндометриоз, сочетанная форма (эндометриоз маточно-прямокишечного углубления, эндометриоидная киста яичника)

Гипоинтенсивный на T2-ВИ (а) 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 (круг). На T1-fs-ВИ (б) в эндометриоидном инфильтрате – неравномерно выраженные участки кровоизлияний. Эндометриоидная («шоколадная») киста в левом яичнике (стрелка).



а - T2-ВИ сагиттальная плоскость б - T1-fs-ВИ сагиттальная плоскость

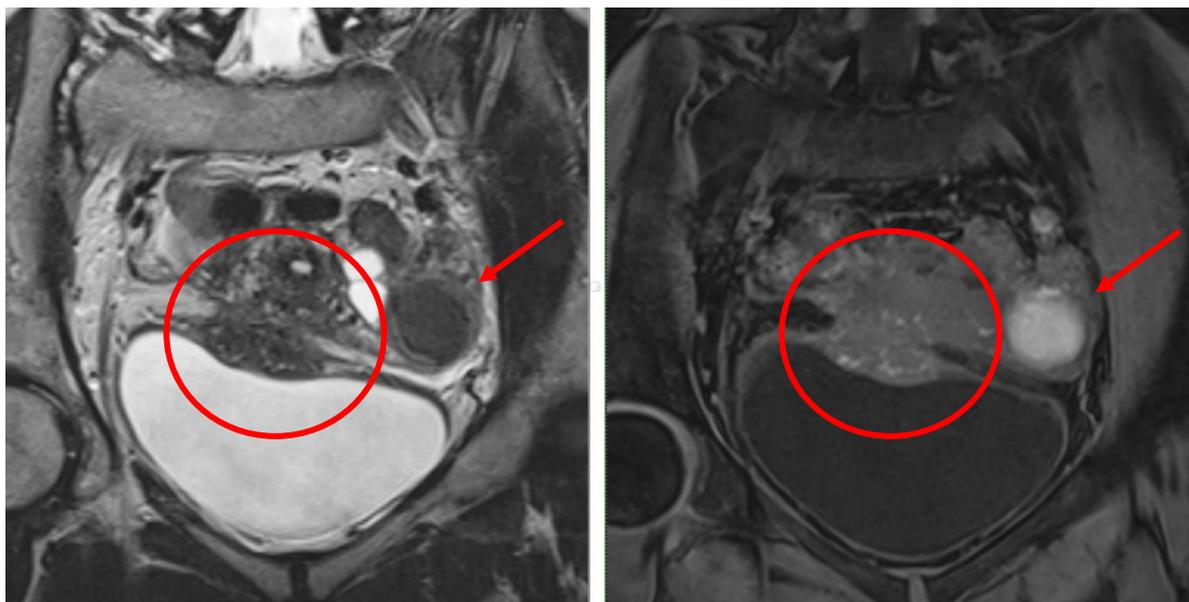


в - T2-ВИ сагиттальная плоскость

Рисунок 22 (а, б, в) - Пациентка Е., 34 года (и/б 57896). Эндометриоз маточно-прямокишечного углубления

В ретроцервикальном пространстве, в надвлагалищной части шейки матки и в области задней стенки перешейка определяются участки уплотнения,

представленные фиброзной тканью (гипоинтенсивные на T2-ВИ (а, в)) с мелкими участками кровоизлияния (неоднородно гиперинтенсивные на T1-fs-ВИ (б)), с наличием тракционной деформации верхнеампулярного отдела прямой кишки на этом уровне, просвет кишки не сужен. Спаечный процесс в полости малого таза с облитерацией маточно-прямокишечного пространства.



а - T2-ВИ корональная плоскость б - T1-fs-ВИ корональная плоскость

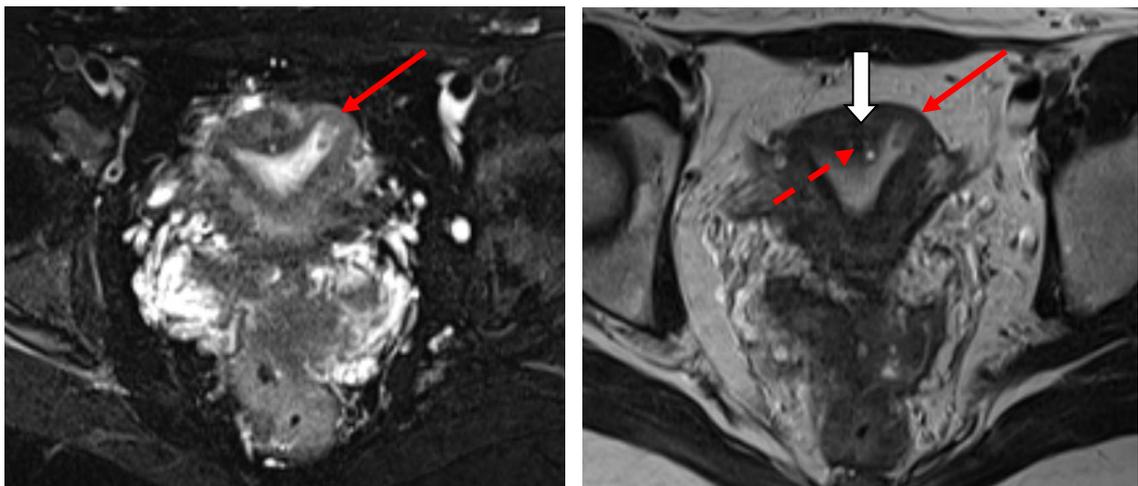
Рисунок 23 (а, б) – Пациентка А., 36 лет (и/б 28451). Эндометриоз пузырно-маточного кармана, эндометриоидная киста левого яичника

Клетчатка между маткой и мочевым пузырем 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 (круг). Слизистая оболочка мочевого пузыря не утолщена. Кроме того, в зоне сканирования визуализируется эндометриоидная киста левого яичника (стрелка).

Эндометриоз был верифицирован при наличии в биопсийном препарате эндометриоидного эпителия/эндометриоидных желез.

Полип эндометрия (n=8; 9,6%)

Небольшие полипы (до 1 см) протекали бессимптомно, являлись случайной находкой при проведении МРТ. Полипы у женщин репродуктивного возраста могут являться причиной бесплодия, так как нарушают процесс имплантации оплодотворенной яйцеклетки (рисунок 24).



T2-fs-ВИ аксиальная плоскость

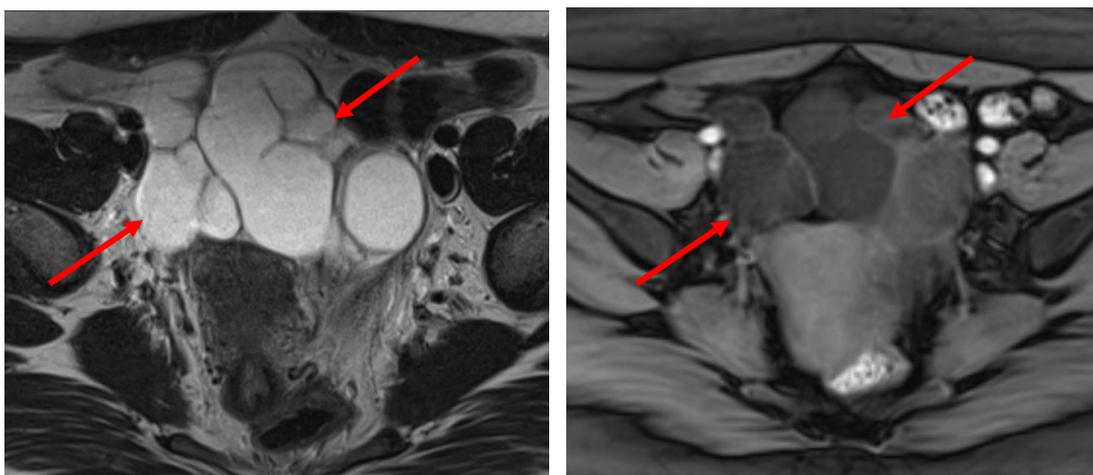
T2-ВИ аксиальная плоскость

Рисунок 24 (а, б) – Пациентка А., 32 года (и/б 4417). Полип эндометрия, очаговая форма аденомиоза

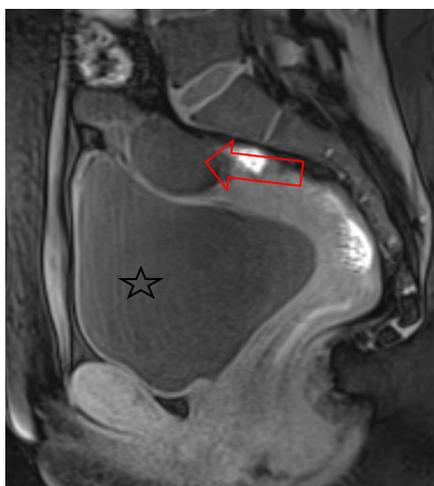
В области левого трубного угла выявляется овальной формы с четкими и ровными контурами участок дефекта. В области дна матки визуализируется очаговая форма аденомиоза (пунктирная стрелка). Форма полости матки в области дна изменена в виде наличия перегородки матки, сформированной миометрием (широкая стрелка).

Маточные трубы

Расширение маточных труб (гидросальпинкс) визуализировалось у 8 женщин (9,6%) женщин I (основной) группы (рисунки 25-27).



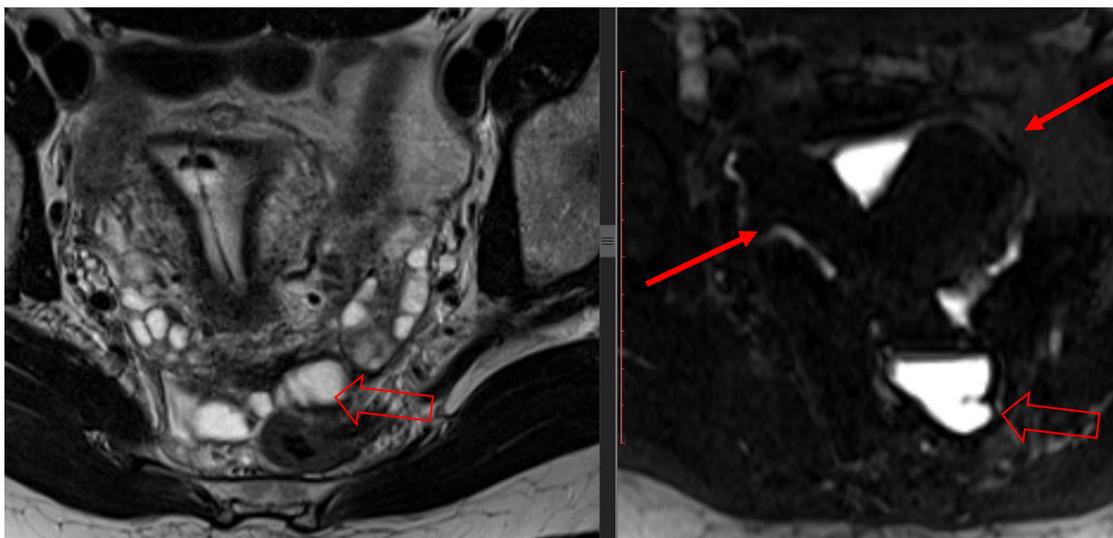
а - T2-ВИ аксиальная плоскость б - T1-fs-ВИ аксиальная плоскость



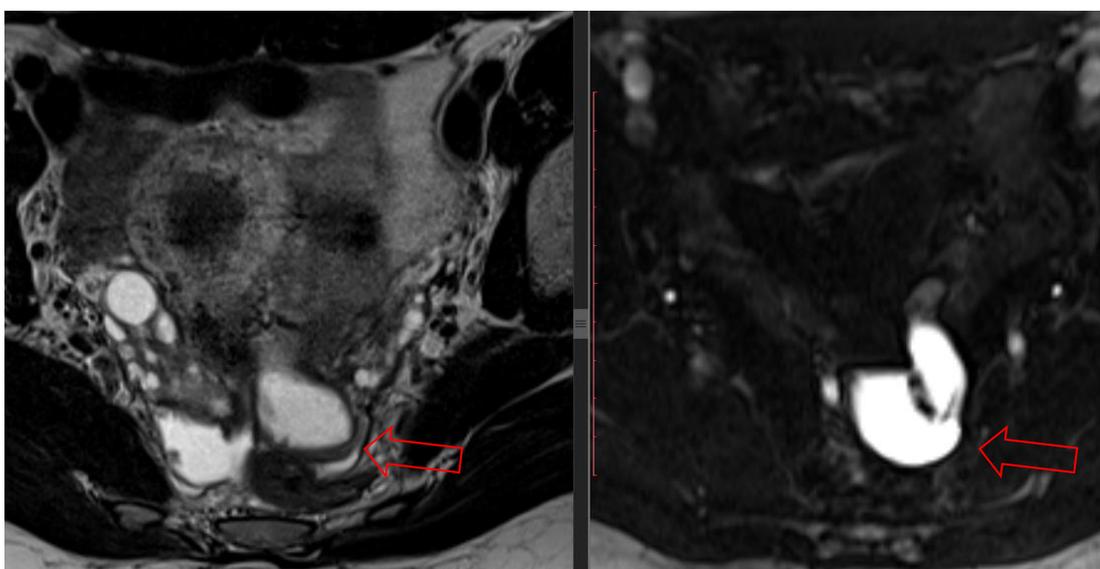
в - T1-fs-ВИ сагиттальная плоскость

Рисунок 25 (а, б, в) – Пациентка И., 31 год (и/б 15101). Двусторонний гидросальпинкс

Параовариально с обеих сторон визуализируются расширенные и извитые маточные трубы (тонкая стрелка) с неполными гладкими перегородками, стенка маточных труб толщиной до 1-1,5 мм. Содержимое в маточных трубах однородное серозное (гиперинтенсивного МР-сигнала на T2-ВИ (а) и гипо- на T1-fs-ВИ (б, в)), содержимое маточных труб (широкая стрелка) идентичное содержимому мочевого пузыря (звездочка).



а - T2-ВИ аксиальная плоскость б - T1-ВИ, 3D-Flash аксиальная плоскость



в - T2-ВИ аксиальная плоскость г - T1-ВИ, 3D-Flash аксиальная плоскость

Рисунок 26 (а, б, в, г) – Пациентка Е., 29 лет (и/б 74622). Непроходимость маточных труб в области ампулы

Параовариально слева отмечается расширенная и извитая маточная труба, заполненная минимально неоднородным (белковым) содержимым. При проведении МР-ГСГ (б, г) правая и левая маточные трубы (тонкие стрелки) не проходимы, дистальные отделы (в области ампулы) левой маточной трубы

(толстая стрелка) выражено расширены. В тазовой брюшине и в области кишечных петель участков контрастного вещества не отмечается.



T2-ВИ сагиттальная плоскость

T2-ВИ аксиальная плоскость

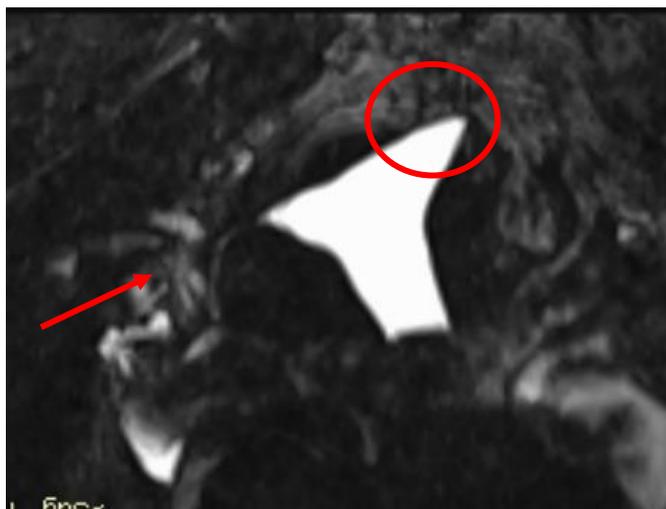
3D Flash

Рисунок 27 (а, б, в) – Пациентка О., 32 года (и/б 46332). «Вентильный» гидросальпинкс слева

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).

Нарушение проходимости маточных труб по данным проведения МР-гистеросальпингографии определено у 7 (8,4%) женщин.

Неизменённые маточные трубы контрастировались на всём протяжении, просвет их был не изменён, распределение контраста было равномерное, контур маточных труб был чётким, контраст свободно поступал в брюшную полость и равномерно распределялся там (Рисунок 28).



3D-Flash, MIP-реконструкция

Рисунок 28 – Пациентка А., 32 года (и/б 7969). Правая маточная труба проходима, левая – не проходима

Правая маточная труба контрастируется на всем протяжении (стрелка). В отдалённые от ампулы правой маточной трубы – участки контрастного вещества. Левая маточная труба в интрамуральных отделах не проходима (круг).

При затруднённой проходимости маточные трубы заполнялись контрастом на всём протяжении, отмечалось расширение в дистальных отделах маточных труб, образуя вентильный гидросальпинкс. При этом контрастное вещество изливалося из маточных труб в брюшную полость в небольшом количестве в виде «размазанных» пятен (См. рисунок 27).

Изменённые маточные трубы не контурировались, контрастное вещество из полости матки не распространялось в просвет маточных труб и не изливалося в брюшную полость (См. рисунок 28).

Таким образом, в I (основной) группе с бесплодием преобладал эндометриоз (35%); мощность критерия $(1 - \beta) = 0,78$ с 95%-м ДИ от 0,55 до 0,94 недостаточна, чтобы утверждать, что при последующем повторении эксперимента

будет получен такой же результат (эффект), значимый даже на самом снисходительном уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Лейомиомы матки чаще всего визуализировались субсерозные с признаками гиалиновой дегенерации, которая характеризовалась гипоинтенсивным МР-сигналом вследствие замещения гиалином гладкомышечных клеток образования.

Эндометриодный инфильтрат чаще всего был визуализирован в области маточно-прямокишечного углубления и характеризовался фиброзным компонентом, в структуре которого можно было наблюдать мелкие участки геморрагических включений.

Эндометриоидные кисты имели переменный МР-сигнал на T2-ВИ (гипо-, изогиперинтенсивный МР-сигнал) за счет геморрагического содержимого, с наличием с уровня седментации, тромботических масс.

3.2. Результаты магнитно-резонансной томографии у женщин контрольной (II) группы

При проведении МРТ у II (контрольной) группы пациенток ($n=70$; 45,7%) с бесплодием патологических морфологических и функциональных изменений органов малого таза не выявлено.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДАННЫХ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

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

«Позитив» – положительный результат диагностического теста. «Негатив» – отрицательный результат диагностического теста. D^+ – наличие болезни; D^- – отсутствие болезни; T^+ – наличие позитива; T^- – наличие негатива. $Se = P(T^+|D^+)$ – чувствительность диагностического теста, т.е. вероятность позитива у субъекта с болезнью; $Sp = P(T^-|D^-)$ – специфичность диагностического теста, т.е. вероятность негатива у субъекта без болезни; $LR^+ = P(T^+|D^+)/P(T^+|D^-)$ – отношение правдоподобий для позитива, т.е. отношение вероятности позитива у субъекта с болезнью к вероятности позитива у субъекта без болезни; $LR^- = P(T^-|D^-)/P(T^-|D^+)$ – отношение правдоподобий для негатива, т.е. отношение вероятности негатива у субъекта без болезни к вероятности негатива у субъекта с болезнью; $Prev = P(D^+)$ – распространенность болезни, т.е. ее априорная (до получения результата теста) вероятность; $PPV = P(D^+|T^+)$ – предсказательность позитива, т.е. вероятность наличия болезни у субъекта с позитивом; $NPV = P(D^-|T^-)$ – предсказательность негатива, т.е. вероятность отсутствия болезни у субъекта с негативом.

Поскольку значения PPV и NPV зависят от распространенности заболевания $Prev$, то удобным интегральным показателем информативности признака, независимым от $Prev$, являются отношения правдоподобий для позитивов ($LR[+]$) и для негативов ($LR[-]$). Признаки со значениями отношений правдоподобий, равными или превышающими значение 10 ($LR \geq 10$), принято интерпретировать как приемлемо диагностически информативные. Относительно недавно предложены показатели, названные «индексами клинической полезности» (Clinical Utility Index) для позитивов ($CUI[+]$) и негативов ($CUI[-]$). Они суть

произведения $CUI[+] = PPV \times Se$ и $CUI[-] = NPV \times Sp$. Для них рекомендованы словесные интерпретации: $\leq 0,49$ - полезность ничтожная (*), от 0,49 до 0,64 – умеренная (**), от 0,64 до 0,81 – хорошая (***) и $\geq 0,81$ – отличная (****) (Mitchell, 2011).

Таблица 12 - Наружный генитальный эндометриоз (n=29; 35%)

НГЭ, DL vs. MRI					
TP	FP		FN	TN	
54	6		1	33	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
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
<i>CUI[+]</i>	0,81 0,88 0,96****		<i>CUI[-]</i>	0,74 0,82 0,90****	
НГЭ, DL vs. US					
TP	FP		FN	TN	
40	1		18	38	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
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
<i>CUI[+]</i>	0,55 0,67 0,80***		<i>CUI[-]</i>	0,57 0,66 0,75***	

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

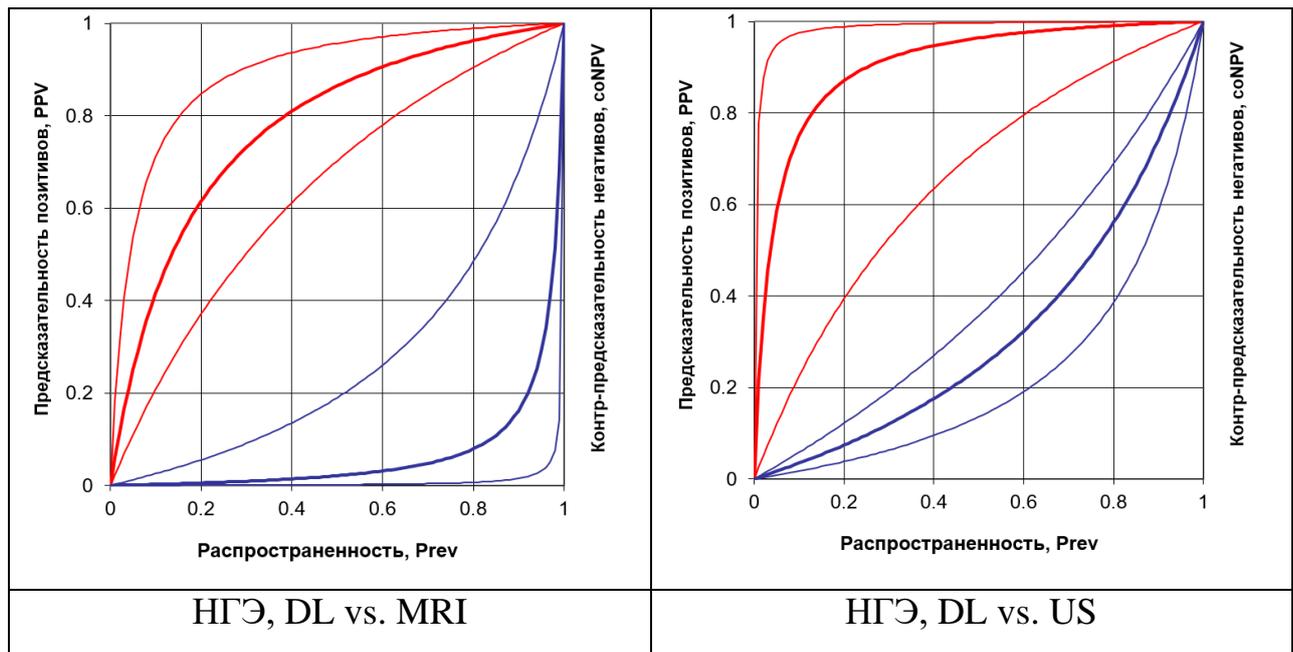


Рисунок 29 – График распределения чувствительности и специфичности использования модели Гейла с оценкой предсказательностей

Обозначения: TP – истинные позитивы, FP – ложные позитивы, FN – ложные негативы, TN – истинные негативы; Se – чувствительность; Sp – специфичность; PPV – предсказательность позитивов; NPV – предсказательность негативов; LR[+] – отношение правдоподобий для позитивов; LR[-] – отношение правдоподобий для негативов; CUI[+] – индекс клинической полезности для позитивов; CUI[-] – индекс клинической полезности для негативов. Для интервальных статистических оценок использовали компактную и наглядную форму их представления, при которой нижняя и верхняя границы доверительных интервалов указываются слева и справа от точечной оценки в виде подстрочных индексов (Louis, Zeger, 2009)

Согласно таблице 12 чувствительность МРТ при выявлении НГЭ составляет 96% (95%-й ДИ от 90 до 100%), а специфичность метода 83% (95% -й ДИ от 70 до 93%). При этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных эндометриозом, описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей 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, метод МРТ как диагностический тест для выявления НГЭ у женщин обладает высокой предсказательной способностью (прогностичностью). Индекс клинической полезности для позитивов и негативов - $\geq 0,81$ (отличная).

Чувствительность УЗИ при выявлении НГЭ составляет 68% (95%-й ДИ от 56 до 79%), а специфичность метода 95% (95% -й ДИ от 87 до 99%), при этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных эндометриозом, описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей 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 у пациенток, по сравнению с априорными шансами после получения у него положительного результата в сравнении с априорными шансами после получения у него отрицательного результата 3,0% (95%-й ДИ от 2,1 до 4,6).

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 13 - Эндометриоидная киста (n=19; 65,5%)

Эндометриоидная киста, DL vs. MRI							
TP		FP		FN		TN	
44		2		1		56	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>		<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>	
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	
<i>CUI[+]</i>		0,82 0,94 1,00****		<i>CUI[-]</i>		0,91 0,95 0,98****	
Эндометриоидная киста, DL vs. US							
TP		FP		FN		TN	
40		0		5		53	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>		<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>	
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	
<i>CUI[+]</i>		0,81 0,89 0,97****		<i>CUI[-]</i>		0,88 0,92 0,96****	

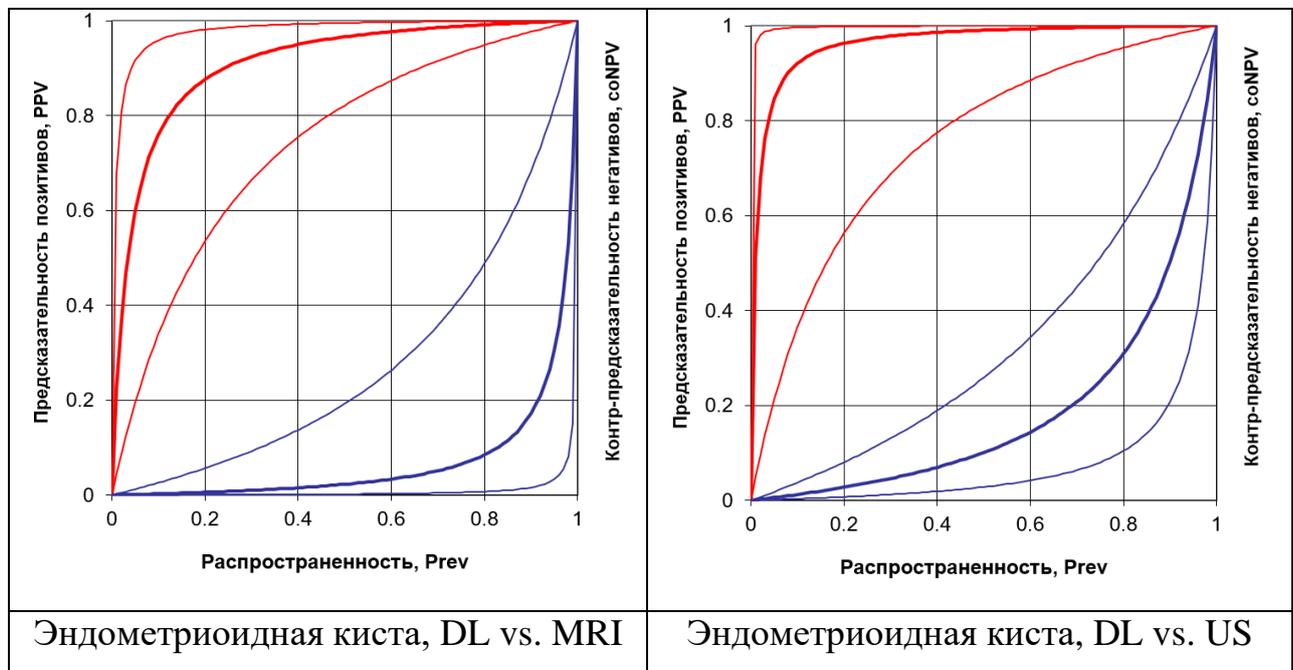


Рисунок 30 – График распределения чувствительности и специфичности использования модели Гейла с оценкой предсказательностей

Согласно таблице 13 чувствительность МРТ при выявлении эндометриодных кист составляет 96% (95%-й ДИ от 88 до 99%), а специфичность метода 95% (95% -й ДИ от 88 до 99%), при этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных с эндометриодными кистами описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей 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 у пациенток, по сравнению с априорными шансами после получения у него положительного результата в сравнении с априорными шансами после получения у него отрицательного результата 22% (95%-й ДИ от 14 до 180). Индекс клинической полезности для позитивов и негативов - $\geq 0,81$ (отличная).

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

Чувствительность УЗИ при выявлении эндометриодных кист составляет 87% (95%-й ДИ от 76 до 95%), а специфичность метода 98% (95% -й ДИ от 84 до 100%), при этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных с эндометриодными кистами описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей 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 у пациенток, по сравнению с априорными шансами после получения у него положительного результата в сравнении с априорными шансами после получения у него отрицательного результата 8% (95%-й ДИ от 4 до 20). Индекс клинической полезности для позитивов и негативов - $\geq 0,81$ (отличная).

Таблица 14 - Гемато\гидросальпингс (n=8; 9,6%)

гемато\гидросальпингс, DL vs. MRI							
TP		FP		FN		TN	
9		3		0		86	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>		<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>	
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	
<i>CUI[+]</i>		0,51 0,75 1,00***		<i>CUI[-]</i>		0,94 0,97 0,99****	
гемато\гидросальпингс, DL vs. US							
TP		FP		FN		TN	
9		0		0		86	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>		<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>	
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	
<i>CUI[+]</i>		0,51 0,75 1,00***		<i>CUI[-]</i>		0,94 0,97 0,99****	

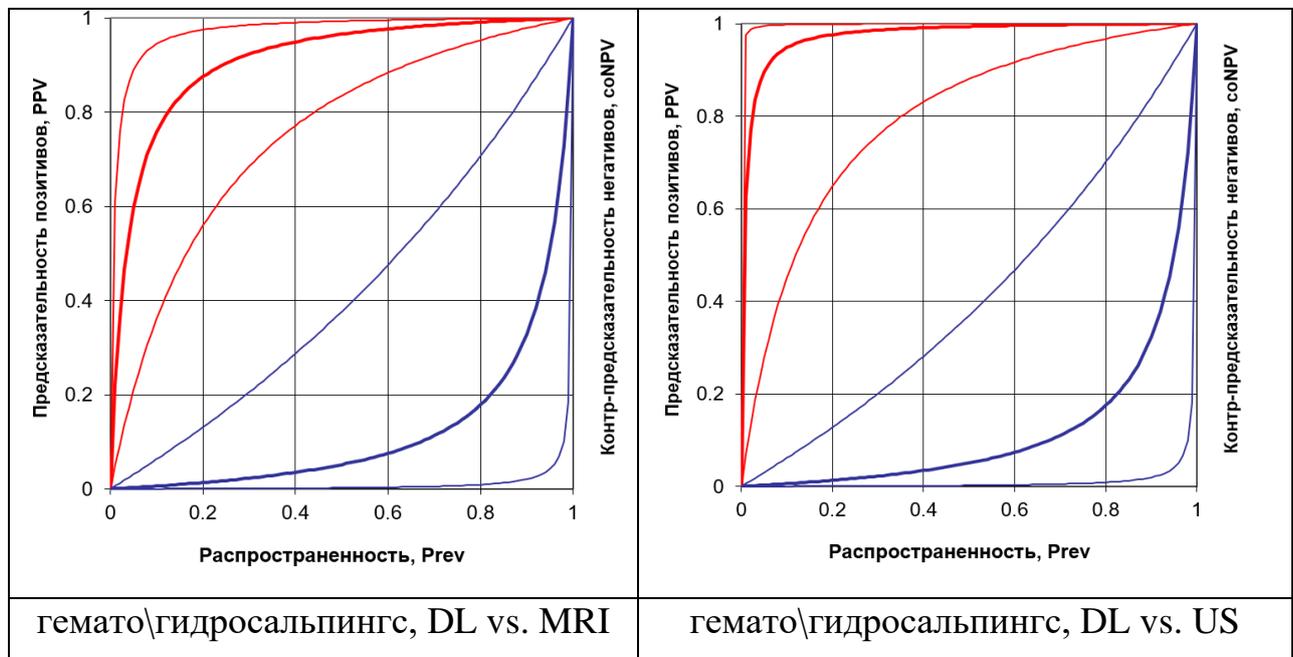


Рисунок 31 – График распределения чувствительности и специфичности использования модели Гейла с оценкой предсказательностей

Согласно таблице 14 чувствительность МРТ при выявлении гемато/гидросальпинкс составляет 91% (95%-й ДИ от 69 до 100%), а специфичность метода 96% (95% -й ДИ от 91 до 99%), при этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных с гидросальпинксом описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей 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 у пациенток, по сравнению с априорными шансами после получения у него положительного результата в сравнении с априорными шансами после получения у него отрицательного результата 11% (95%-й ДИ от 3 до 380). 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 при выявлении гемато/гидросальпинкс составляет 91% (95%-й ДИ от 69 до 100%), а специфичность метода 99% (95% -й ДИ от 96 до 100%), при этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных с гидросальпинксом описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей показали, что УЗИ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов 80% (95%-й ДИ от 21 до 3100) 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 11% (95%-й ДИ от 3 до 390). 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 15 - Полипы эндометрия (n=8; 9,6%)

Полипы, DL vs. MRI							
TP		FP		FN		TN	
6		4		1		91	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>		<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>	
0,47 0,78 0,9	0,90 0,95 0,9	0,31 0,58 0,83		0,94 0,98 1,0	6 15 46	2 4 30	
7	8			0			
<i>CUI[+]</i>		0,15 0,51 0,88**		<i>CUI[-]</i>		0,92 0,95 0,98****	
Полипы, DL vs. US							
TP		FP		FN		TN	
8		6		2		82	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>		<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>	
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	
<i>CUI[+]</i>		0,14 0,46 0,78*		<i>CUI[-]</i>		0,87 0,91 0,95****	

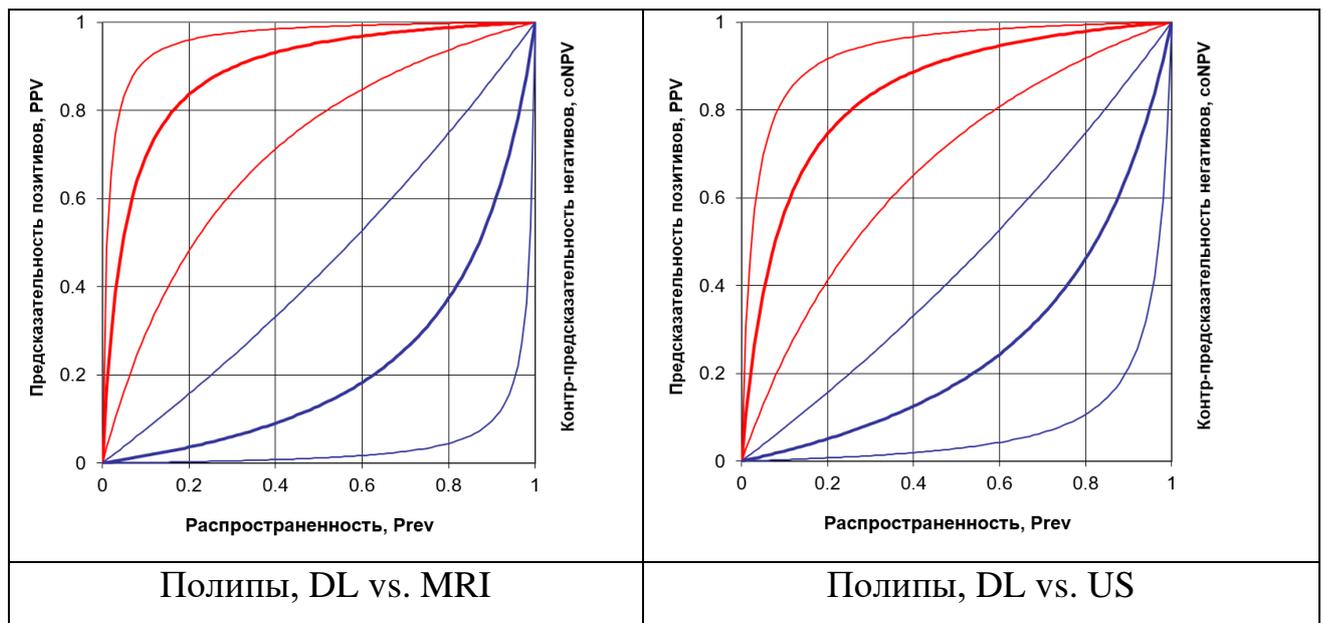


Рисунок 32 – График распределения чувствительности и специфичности использования модели Гейла с оценкой предсказательностей

Согласно таблице 15 чувствительность МРТ при выявлении полипов эндометрия составляет 78% (95%-й ДИ от 47 до 97%), а специфичность метода 95% (95% -й ДИ от 90 до 98%), при этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных с наличием полипов эндометрия описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей показали, что МРТ как основной метод диагностики имеет умеренные доли апостериорных шансов 15% (95%-й ДИ от 6 до 46) 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 4% (95%-й ДИ от 2 до 30). 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 метода 92% (95% -й ДИ от 86 до 97%), при этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных с наличием полипов эндометрия описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей показали, что УЗИ как основной метод диагностики имеет умеренные доли апостериорных шансов 10% (95%-й ДИ от 5 до 24) 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 4% (95%-й ДИ от 2 до 15). 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 16 - Миомы (n=18; 21,6%)

Миомы, DL vs. US							
TP		FP		FN		TN	
21		2		2		80	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>		
0,73 0,88 0,97	0,92 0,96 0,99	0,73 0,88 0,97	0,92 0,96 0,99	10 25 117	4 8 36		
<i>CUI[+]</i>		0,69 0,84 0,98***		<i>CUI[-]</i>		0,92 0,95 0,98****	
Миомы, DL vs. MRI							
TP		FP		FN		TN	
23		0		2		80	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>		
0,86 0,96 1,00	0,92 0,96 0,99	0,75 0,89 0,98	0,96 0,99 1,00	11 27 128	7 24 915		
<i>CUI[+]</i>		0,82 0,92 1,00****		<i>CUI[-]</i>		0,96 0,98 1,00****	

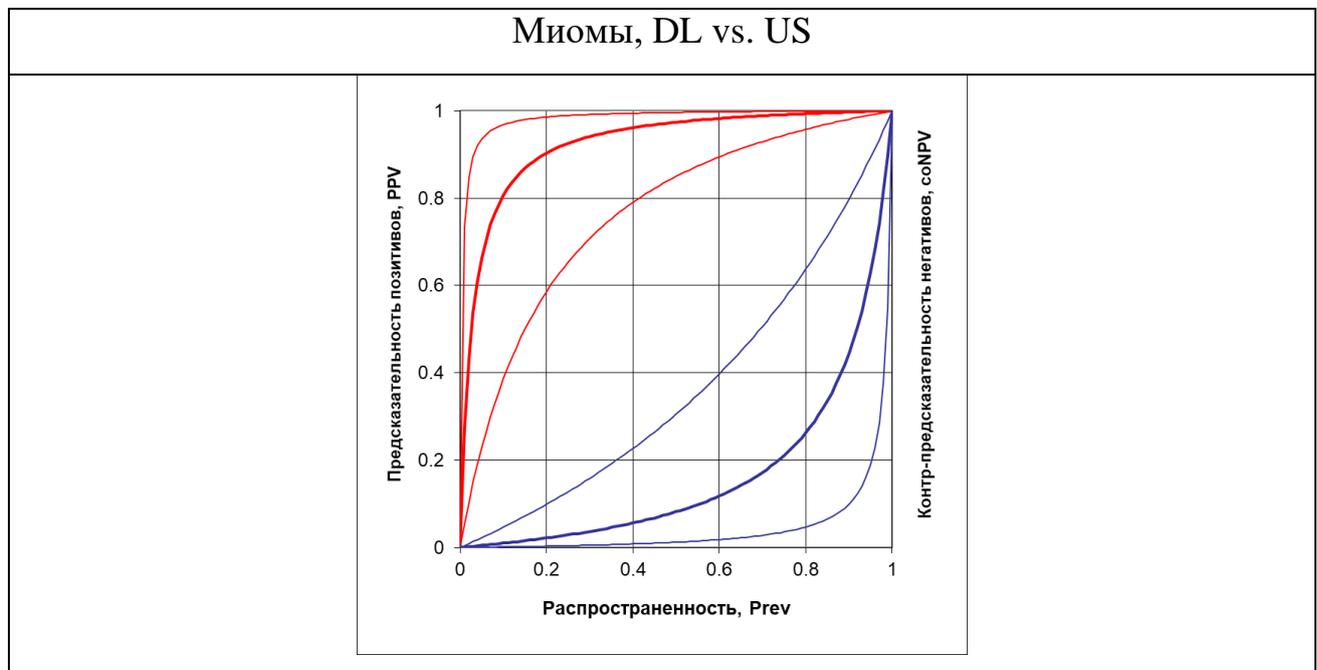


Рисунок 33 – График распределения чувствительности и специфичности использования модели Гейла с оценкой предсказательностей

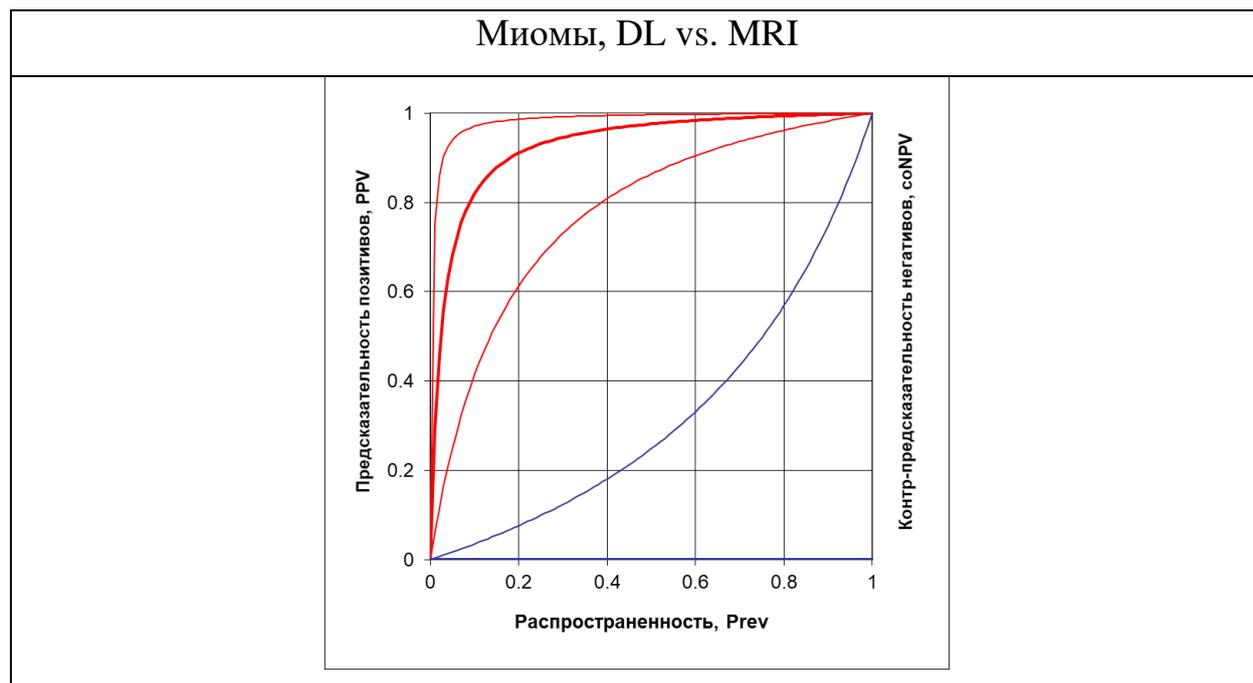


Рисунок 34 – График распределения чувствительности и специфичности использования модели Гейла с оценкой предсказательностей

Согласно таблице 16 чувствительность МРТ при выявлении миом составляет 96% (95%-й ДИ от 86 до 100%), а специфичность метода 96% (95% -й ДИ от 92 до 99%). При этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных с миомами, описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей показали, что МРТ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов 27% (95%-й ДИ от 11 до 128) 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 7 до 915).

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

Чувствительность УЗИ при выявлении миом составляет 88% (95%-й ДИ от 73 до 97%), а специфичность метода 96% (95% -й ДИ от 92 до 99%), при этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных миомами, описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей показали, что УЗИ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов 25% (95%-й ДИ от 10 до 117) 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 8% (95%-й ДИ от 4 до 36).

Индекс клинической полезности для позитивов – 0,84 (95%-й ДИ от 0,69 до 0,98) - отличная; для негативов - 0,95 (95%-й ДИ от 0,92 до 0,98) - отличная.

Таблица 17 - 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 ****	

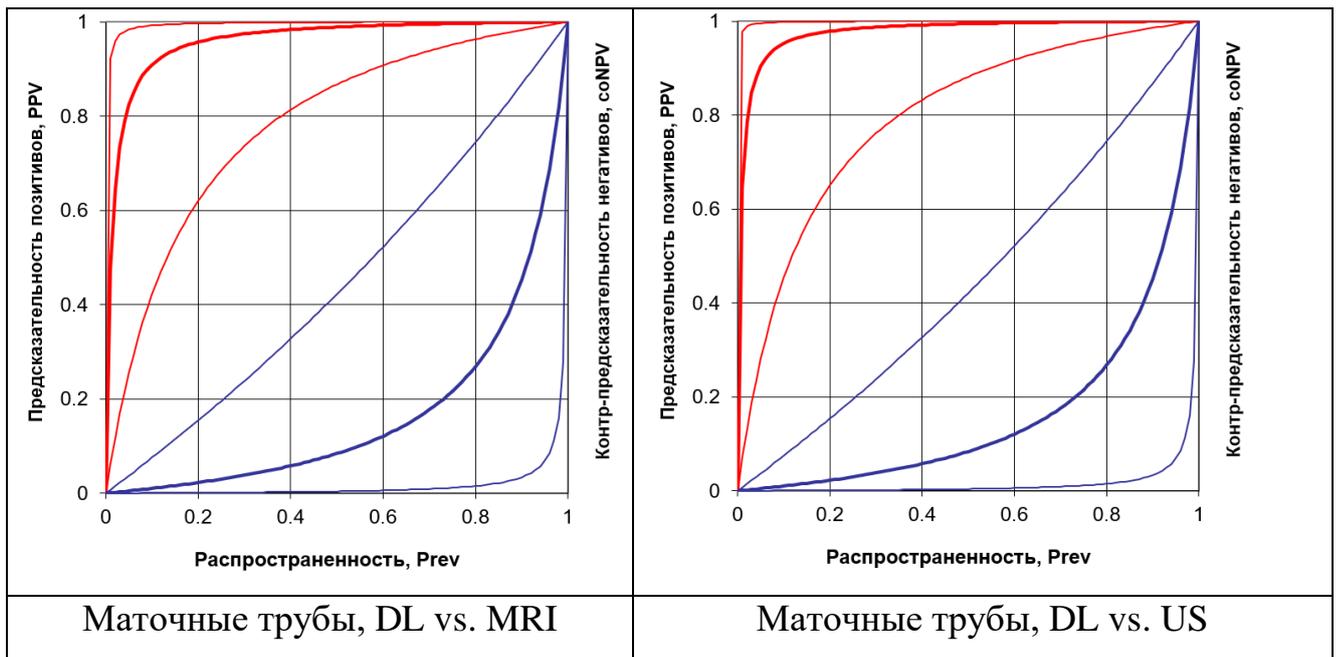


Рисунок 35 – График распределения чувствительности и специфичности использования модели Гейла с оценкой предсказательностей

Согласно таблице 17 чувствительность МРТ при проверке проходимости маточных труб составляет 86% (95%-й ДИ от 47 до 100%), а специфичность метода 98% (95% -й ДИ от 9 до 100%), при этом отношения правдоподобия у пациенток среди больных с наличием проходимостью маточных труб описанные на графике с 95%-ми доверительными зонами для графиков предсказательностей показали, что МРТ как основной метод диагностики имеет большие доли апостериорных шансов 43% (95%-й ДИ от 14 до 350) 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 4% (95%-й ДИ от 2 до 230). 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, определение

степени соответствия между МРТ, УЗИ и диагностической лапароскопией, используя каппа-анализ Cohen (κ) – рисунки 36-53

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

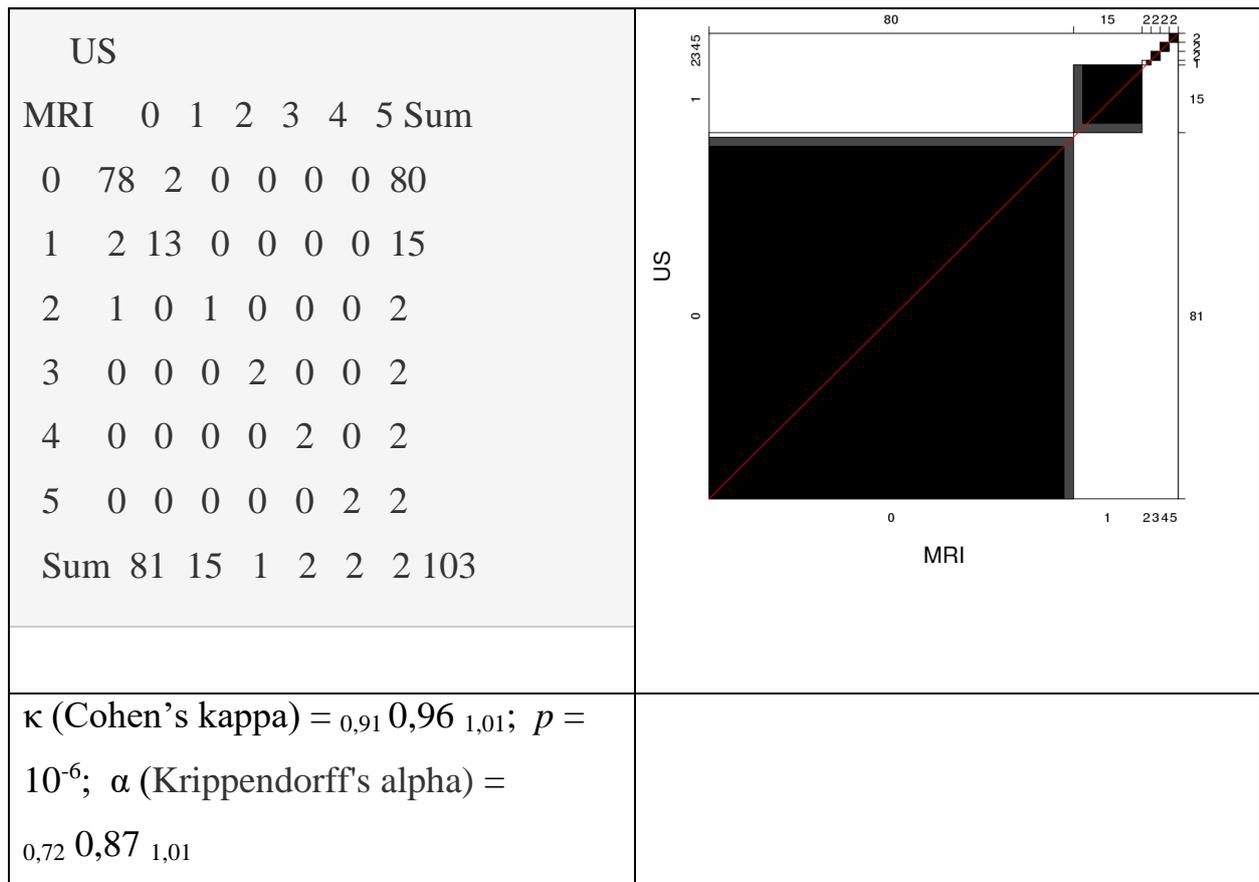


Рисунок 36 – Степень соответствия между МРТ, УЗИ при выявлении миом, используя каппа-анализ Cohen (κ)

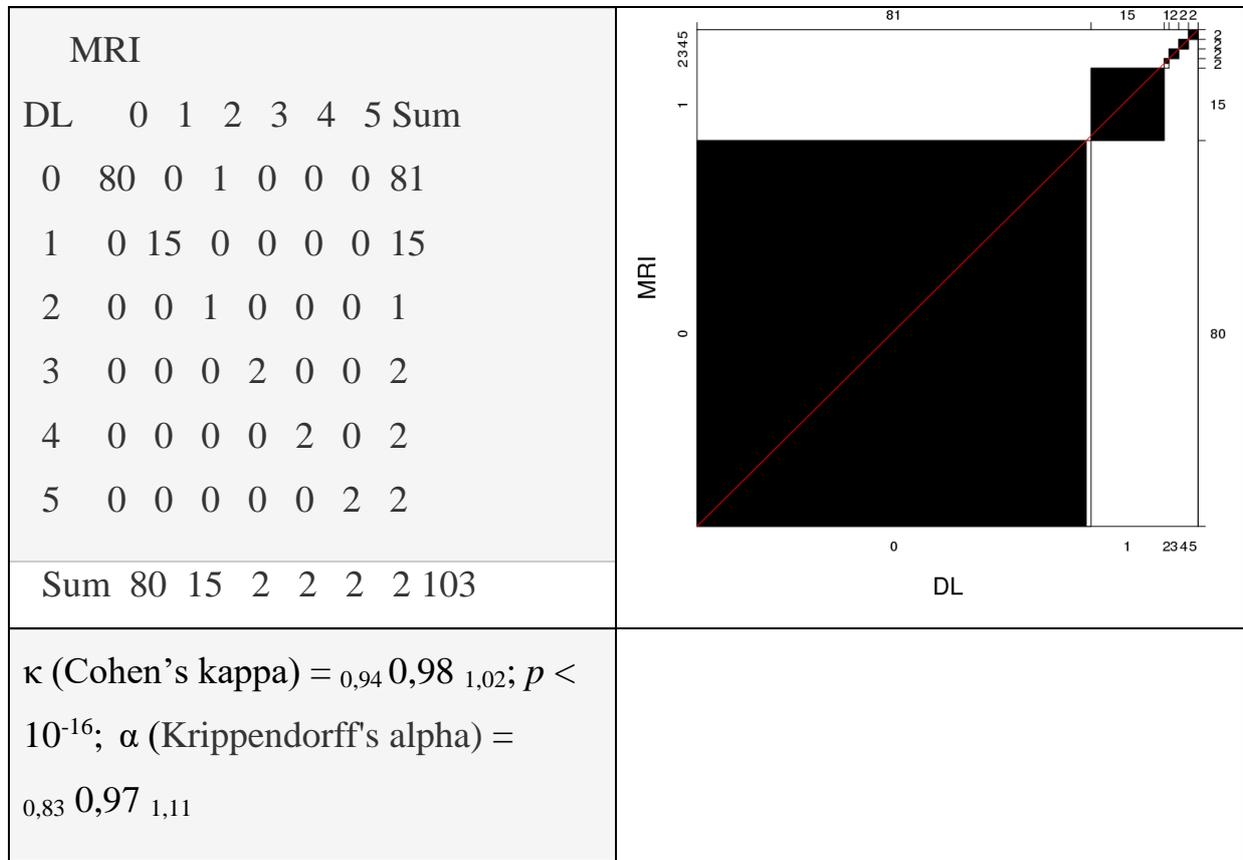


Рисунок 37 – Степень соответствия между МРТ, лапароскопии при выявлении миом, используя каппа-анализ Cohen (κ)

US								
DL	0	1	2	3	4	5	Sum	
0	79	2	0	0	0	0	81	
1	2	13	0	0	0	0	15	
2	0	0	1	0	0	0	1	
3	0	0	0	2	0	0	2	
4	0	0	0	0	2	0	2	
5	0	0	0	0	0	2	2	
Sum	81	15	1	2	2	2	103	
κ (Cohen's kappa) = 0,96 0,98 1,00; $p < 10^{-16}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,75 0,89 1,04								

Рисунок 38 – Степень соответствия между УЗИ и лапароскопией при выявлении миом, используя каппа-анализ Cohen (κ)

Для количественного определения миомы матки показатель степени соответствия между МРТ и УЗИ – κ (Cohen's kappa) составил 0,91 0,96 1,01; $p = 10^{-6}$; между МРТ и диагностической лапароскопии – κ (Cohen's kappa) = 0,94 0,98 1,02; $p < 10^{-16}$, а также между УЗИ и диагностической лапароскопии – κ (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.

<p>US</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MRI</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>Sum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>0</th> <td>35</td> <td>2</td> <td>37</td> </tr> <tr> <th>1</th> <td>21</td> <td>39</td> <td>60</td> </tr> <tr> <th>Sum</th> <td>56</td> <td>41</td> <td>97</td> </tr> </tbody> </table>	MRI	0	1	Sum	0	35	2	37	1	21	39	60	Sum	56	41	97	
MRI	0	1	Sum														
0	35	2	37														
1	21	39	60														
Sum	56	41	97														
<p>κ (Cohen's kappa) = 0,39 0,54 0,69; $p = 8 \cdot 10^{-9}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,36 0,53 0,70</p>																	

Рисунок 39 – Степень соответствия между МРТ и УЗИ при выявлении наружный генитальный эндометриоз, используя каппа-анализ Cohen (κ)

<p>DL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>MRI</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>Sum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>0</th> <td>33</td> <td>4</td> <td>37</td> </tr> <tr> <th>1</th> <td>6</td> <td>54</td> <td>60</td> </tr> <tr> <th>Sum</th> <td>39</td> <td>58</td> <td>97</td> </tr> </tbody> </table>	MRI	0	1	Sum	0	33	4	37	1	6	54	60	Sum	39	58	97	
MRI	0	1	Sum														
0	33	4	37														
1	6	54	60														
Sum	39	58	97														
<p>κ (Cohen's kappa) = 0,66 0,78 0,91; $p = 10^{-14}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,66 0,79 0,91</p>																	

Рисунок 40 – Степень соответствия между МРТ и лапароскопией при выявлении наружный генитальный эндометриоз, используя каппа-анализ Cohen (κ)

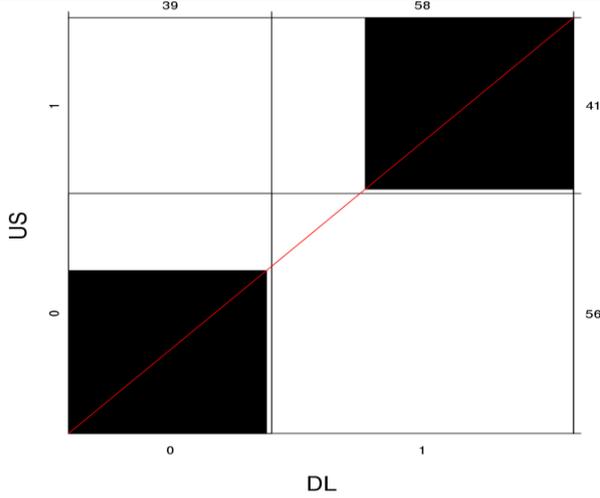
<table border="1"> <tr> <td colspan="4">US</td> </tr> <tr> <td>DL</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>Sum</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>38</td> <td>1</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>18</td> <td>40</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>Sum</td> <td>56</td> <td>41</td> <td>97</td> </tr> </table>	US				DL	0	1	Sum	0	38	1	39	1	18	40	58	Sum	56	41	97	
US																					
DL	0	1	Sum																		
0	38	1	39																		
1	18	40	58																		
Sum	56	41	97																		
<p>κ (Cohen's kappa) = 0,48 0,62 ,0,76; $p = 9 \cdot 10^{-9}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,41 0,61 0,81</p>																					

Рисунок 41 – Степень соответствия между УЗИ и лапароскопией при выявлении наружный генитальный эндометриоз, используя каппа-анализ Cohen (κ)

Для определения наружного генитального эндометриоза показатель степени соответствия между МРТ и УЗИ – κ (Cohen's kappa) = 0,39 0,54 0,69; $p = 8 \cdot 10^{-9}$, между МРТ и диагностической лапароскопии – κ (Cohen's kappa) = 0,66 0,78 0,91; $p = 10^{-14}$, а также между УЗИ и диагностической лапароскопии – κ (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.

US				
MRI	0	1	Sum	
0	56	1	57	
1	7	39	46	
Sum	63	40	103	
κ (Cohen's kappa) = 0,74 0,84 0,95; $p < 10^{-16}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,65 0,84 1,03				

Рисунок 42 – Степень соответствия между МРТ и УЗИ при выявлении эндометриоидных кист яичников, используя каппа-анализ Cohen (κ)

MRI				
DL	0	1	Sum	
0	56	2	58	
1	1	44	45	
Sum	57	46	103	
κ (Cohen's kappa) = 0,88 0,94 1,00; $p < 10^{-16}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,75 0,94 1,13				

Рисунок 43 – Степень соответствия между МРТ и лапароскопией при выявлении эндометриоидных кист яичников, используя каппа-анализ Cohen (κ)

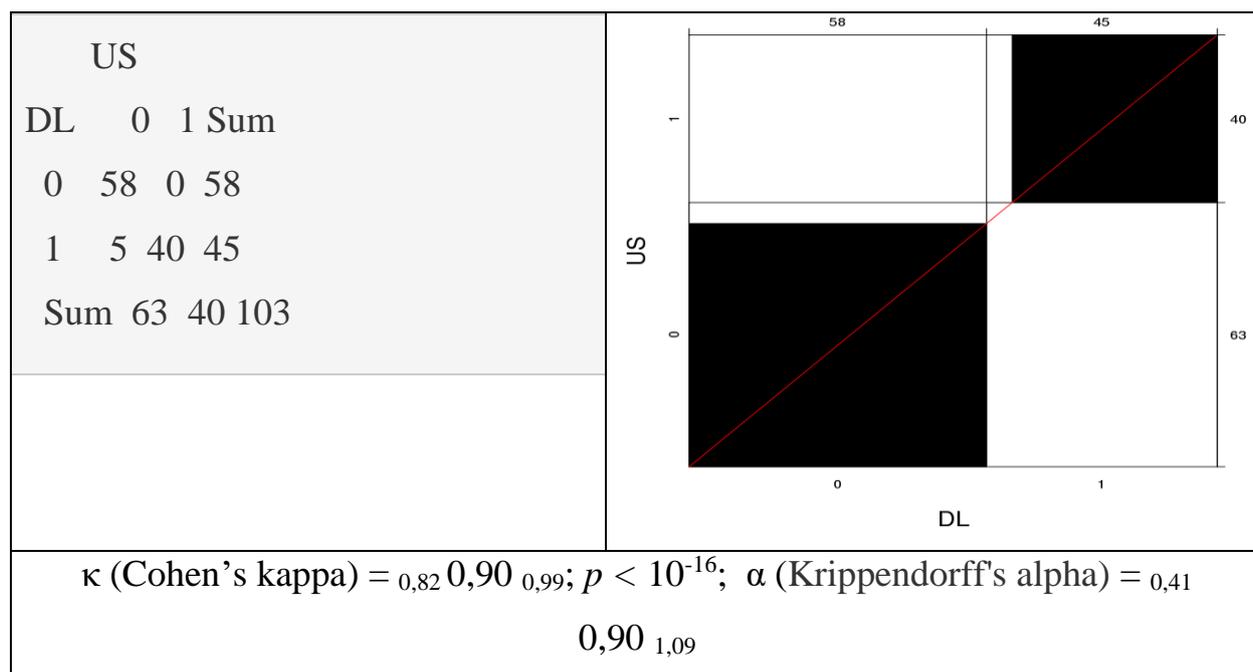


Рисунок 44 – Степень соответствия между УЗИ и лапароскопией при выявлении эндометриoidных кист яичников, используя каппа-анализ Cohen (κ)

Для определения эндометриoidных кист показатель степени соответствия между МРТ и УЗИ – κ (Cohen's kappa) = 0,74 0,84 0,95; $p < 10^{-16}$, между МРТ и диагностической лапароскопии – κ (Cohen's kappa) = 0,88 0,94 1,00; $p < 10^{-16}$, а также между УЗИ и диагностической лапароскопии – κ (Cohen's kappa) = 0,82 0,90 0,99; $p < 10^{-16}$. Таким образом, при определении эндометриoidных кист врач ориентируется на собственную оценку МРТ, УЗИ и диагностическую лапароскопию.

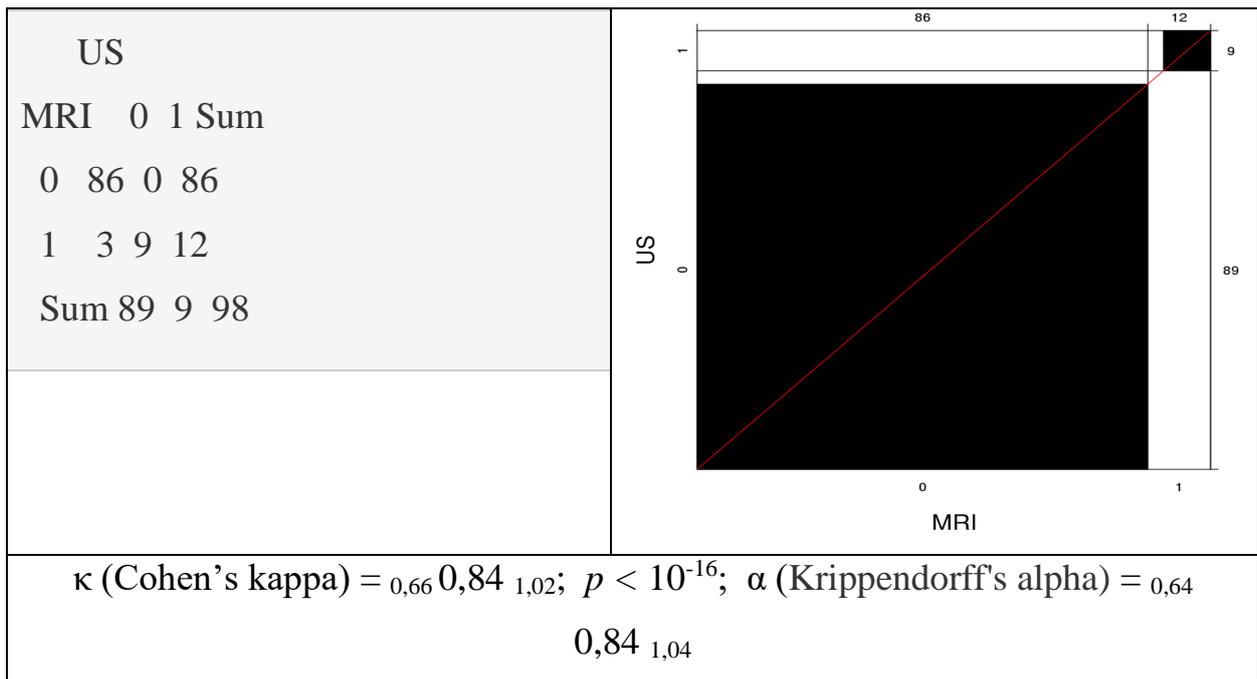


Рисунок 45 – Степень соответствия между МРТ и УЗИ при выявлении гидросальпингов, используя каппа-анализ Cohen (κ)

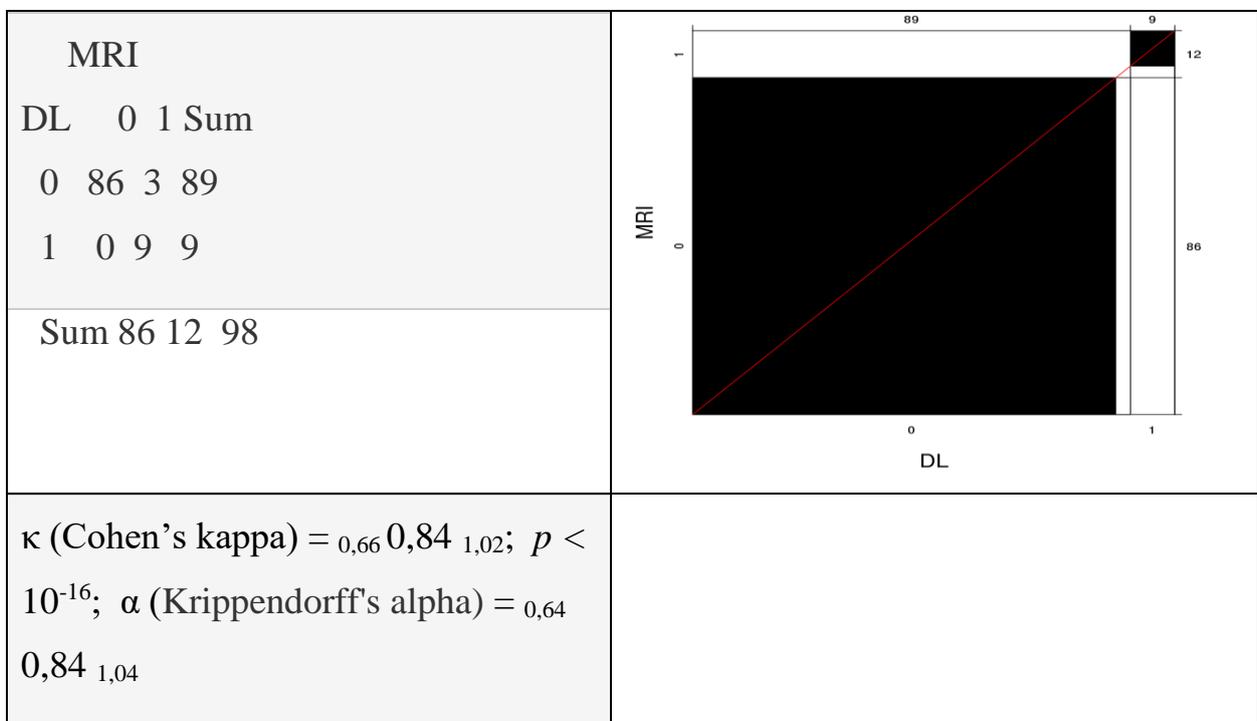


Рисунок 46 – Степень соответствия между МРТ и лапароскопией при выявлении гидросальпингов, используя каппа-анализ Cohen (κ)

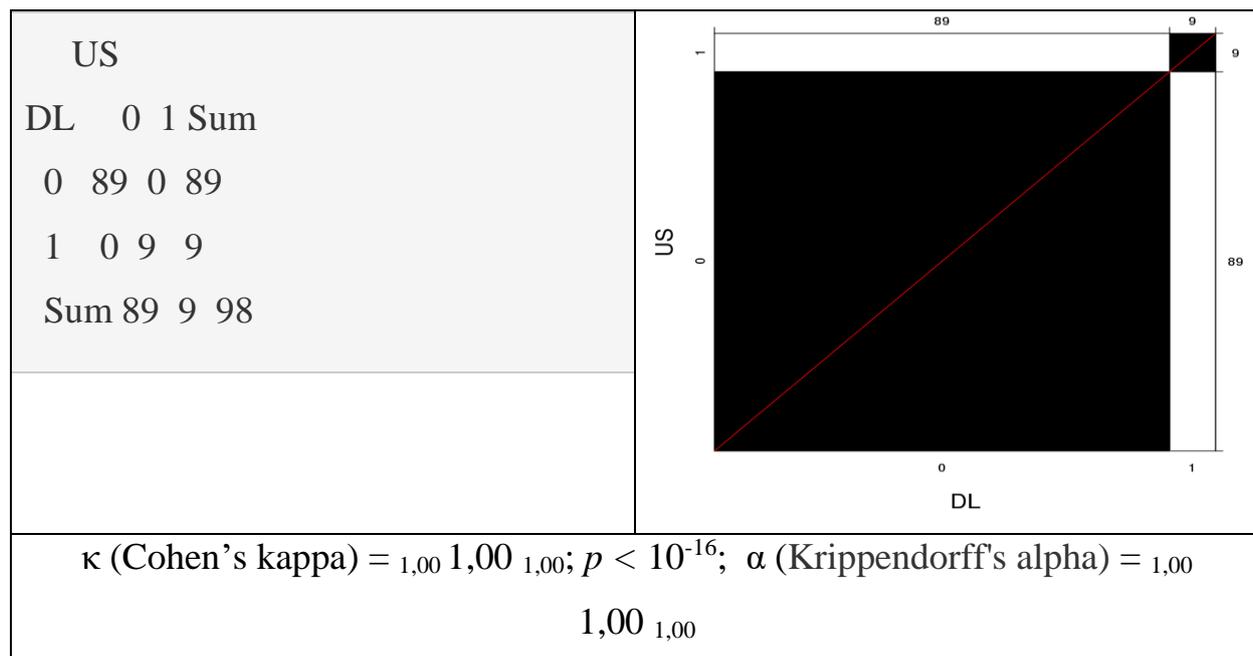


Рисунок 47 – Степень соответствия между УЗИ и лапароскопией при выявлении гидросальпингов, используя каппа-анализ Cohen (κ)

Для определения гемато/гидросальпинкса показатель степени соответствия между МРТ и УЗИ – κ (Cohen's kappa) = 0,66 0,84 1,02; $p < 10^{-16}$, между МРТ и диагностической лапароскопии – κ (Cohen's kappa) = 0,66 0,84 1,02; $p < 10^{-16}$, а также между УЗИ и диагностической лапароскопии – κ (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.

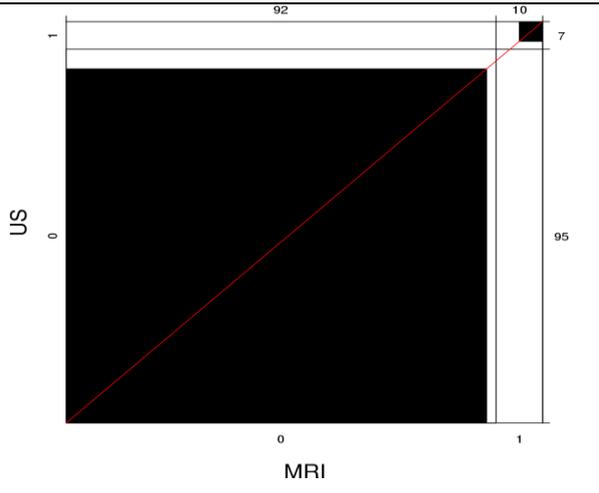
<table border="1"> <tr><td colspan="4">US</td></tr> <tr><td>MRI</td><td>0</td><td>1</td><td>Sum</td></tr> <tr><td>0</td><td>90</td><td>2</td><td>92</td></tr> <tr><td>1</td><td>5</td><td>5</td><td>10</td></tr> <tr><td>Sum</td><td>95</td><td>7</td><td>102</td></tr> </table>	US				MRI	0	1	Sum	0	90	2	92	1	5	5	10	Sum	95	7	102	
US																					
MRI	0	1	Sum																		
0	90	2	92																		
1	5	5	10																		
Sum	95	7	102																		
κ (Cohen's kappa) = 0,26 0,55 0,85; $p = 10^{-8}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,36 0,55 0,74																					

Рисунок 48 – Степень соответствия между МРТ и УЗИ при выявлении полипов эндометрия, используя каппа-анализ Cohen (κ)

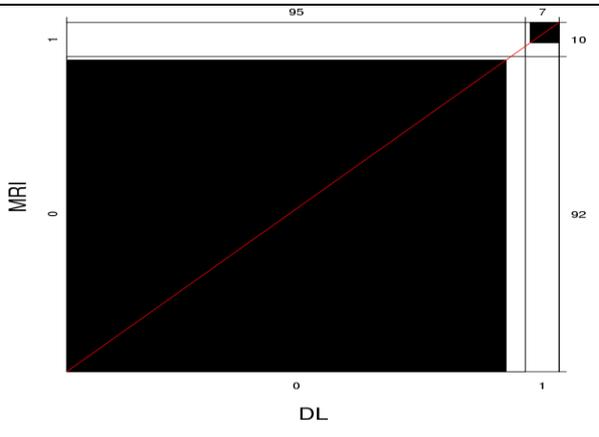
<table border="1"> <tr><td colspan="4">MRI</td></tr> <tr><td>DL</td><td>0</td><td>1</td><td>Sum</td></tr> <tr><td>0</td><td>91</td><td>4</td><td>95</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>6</td><td>7</td></tr> <tr><td>Sum</td><td>92</td><td>10</td><td>102</td></tr> </table>	MRI				DL	0	1	Sum	0	91	4	95	1	1	6	7	Sum	92	10	102	
MRI																					
DL	0	1	Sum																		
0	91	4	95																		
1	1	6	7																		
Sum	92	10	102																		
κ (Cohen's kappa) = 0,42 0,68 0,94; $p = 3 \cdot 10^{-12}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,48 0,68 0,87																					

Рисунок 49 – Степень соответствия между МРТ и гистероскопией при выявлении полипов эндометрия, используя каппа-анализ Cohen (κ)

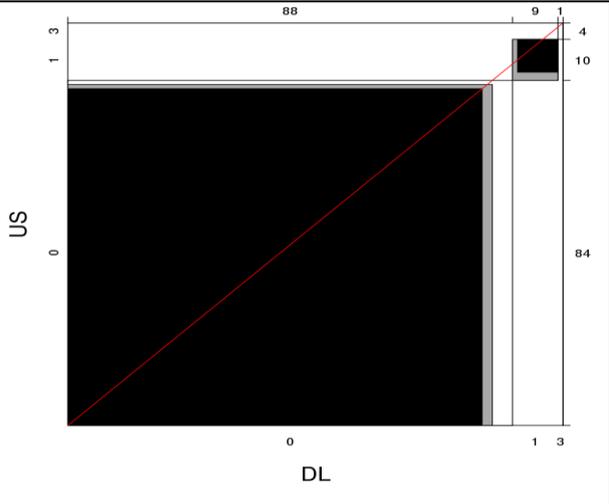
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">US</th> </tr> <tr> <th>DL</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>3</th> <th>Sum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>82</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Sum</td> <td>84</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>98</td> </tr> </tbody> </table>	US					DL	0	1	3	Sum	0	82	2	4	88	1	1	8	0	9	3	1	0	0	1	Sum	84	10	4	98	
US																															
DL	0	1	3	Sum																											
0	82	2	4	88																											
1	1	8	0	9																											
3	1	0	0	1																											
Sum	84	10	4	98																											
κ (Cohen's kappa) = 0,40 0,63 0,86; Взвеш. 0,08 0,34 0,61;																															
$p = 10^{-13}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,46 0,63 0,80																															

Рисунок 50 – Степень соответствия между УЗИ и гистероскопией при выявлении полипов эндометрия, используя каппа-анализ Cohen (κ)

Для определения полипов в полости матки показатель степени соответствия между МРТ и УЗИ – κ (Cohen's kappa) = 0,26 0,55 0,85; $p = 10^{-8}$, между МРТ и гистероскопии – κ (Cohen's kappa) = 0,42 0,68 0,94; $p = 3 \cdot 10^{-12}$, а также между УЗИ и гистероскопии – κ (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.

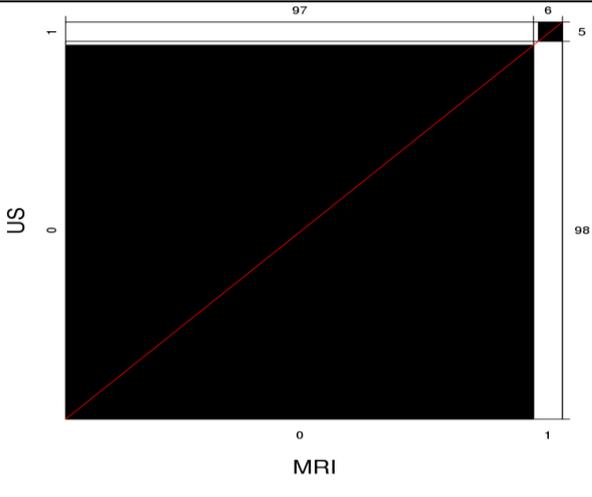
<table border="1"> <tr><td colspan="4">US</td></tr> <tr><td>MRI</td><td>0</td><td>1</td><td>Sum</td></tr> <tr><td>0</td><td>97</td><td>0</td><td>97</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>5</td><td>6</td></tr> <tr><td>Sum</td><td>98</td><td>5</td><td>103</td></tr> </table>	US				MRI	0	1	Sum	0	97	0	97	1	1	5	6	Sum	98	5	103	
US																					
MRI	0	1	Sum																		
0	97	0	97																		
1	1	5	6																		
Sum	98	5	103																		
<p>κ (Cohen's kappa) = 0,72 0,90_{1,09}; $p < 10^{-16}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,72 0,90_{1,10}</p>																					

Рисунок 51 – Степень соответствия между МРТ и УЗИ при выявлении проходимости маточных труб, используя каппа-анализ Cohen (κ)

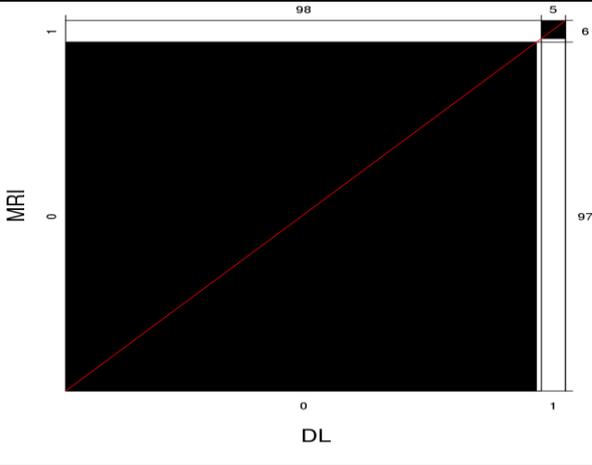
<table border="1"> <tr><td colspan="4">MRI</td></tr> <tr><td>DL</td><td>0</td><td>1</td><td>Sum</td></tr> <tr><td>0</td><td>97</td><td>1</td><td>98</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td><td>5</td><td>5</td></tr> <tr><td>Sum</td><td>97</td><td>6</td><td>103</td></tr> </table>	MRI				DL	0	1	Sum	0	97	1	98	1	0	5	5	Sum	97	6	103	
MRI																					
DL	0	1	Sum																		
0	97	1	98																		
1	0	5	5																		
Sum	97	6	103																		
<p>κ (Cohen's kappa) = 0,72 0,90_{1,09}; $p < 10^{-16}$; α (Krippendorff's alpha) = 0,72 0,90_{1,10}</p>																					

Рисунок 52 – Степень соответствия между МРТ и лапароскопией при выявлении проходимости маточных труб, используя каппа-анализ Cohen (κ)

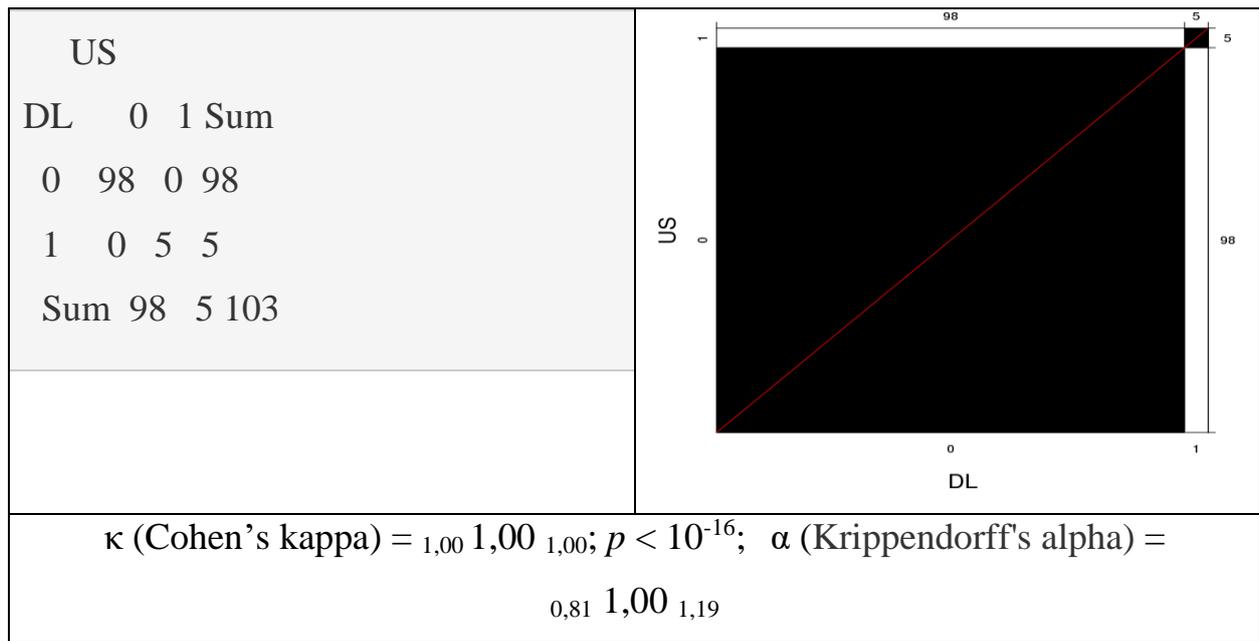


Рисунок 53 – Степень соответствия между УЗИ и лапароскопией при выявлении проходимости маточных труб, используя каппа-анализ Cohen (κ)

Для оценки проходимости маточных труб показатель степени соответствия между МРТ и диагностической лапароскопией – κ (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 В., 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/гидросальпинкс) 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 целесообразна установка катетера (врач-гинеколог) 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) позволит более точно визуализировать контраст в полости матки и маточных трубах на изображениях при МР-ГСГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абишев, Б.Х. Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий при миоме матки по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии / Б.Х. Абишев, М.Т. Алиакпаров, Д.М. Тажибаев и соавт. - Русский медицинский журнал. - 2014. - № 14. – С. 1020-1022.
2. Адамян, Л.В. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза / Л.В. Адамян, Я.Б. Азнаурова // Проблемы репродукции. - 2015. – С. 67-77.
3. Адамян, Л.В. Современный взгляд на проблему эндометриоза / Л.В. Адамян, В.Д. Чупрынин, Е.Л. Яроцкая // Качество жизни. Медицина. Болезни органов репродуктивной системы. - 2004. - № 3. – С. 54-89.
4. Адамян, Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков Е.Н. Андреева. 2-е изд. - М.: Медицина, 2006. - 416 с.
5. Андреева, Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей / Е.Н. Андреева, Л. В. Адамян, В. И. Кулаков. - М., Медицина – 2006. – 413 с.
6. Баскаков, В.П. Эндометриозидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб. - 2002 – 452 с.
7. Белкина, А.А. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин / А.А. Белкина // Проблемы репродукции. - 2000. – 86 с.
8. Бодрова, В. Здоровье российских женщин: репродуктивные аспекты / В. Бодрова, Х. Гольдберг // Вестник общественного мнения. – 1997. - № 3. – С. 47-50.
9. Боярский, К.Ю. Патологические механизмы старения репродуктивной функции у женщин после 40 лет / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков // Проблемы репродукции. – 2011. - № 3. – С. 6-15.
10. Бродский, Г.В. Миома матки как фактор риска при трубном бесплодии / Г. В. Бродский, Л. В. Адамян, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 9. – С. 74-77.

11. Витязева, И.И. Исторические вехи развития методов вспомогательных репродуктивных технологий, основанных на оплодотворении *in vitro* / И.И. Витязева, И.И. Бармина, Г.А. Мельниченко // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. - № 1. – С. 5-14.
12. Гаспаров, А.С. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин / А.С. Гаспаров, Н.И. Волков, Р.Г. Гатаулина и соавт. // Проблемы репродукции. - 1999. - № 2. – С. 43-44.
13. Дамиров, М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение / М.М. Дамиров. - Тверь: Триада, 2002. - 295 с.
14. Здановский, В.М.. Хирургическое лечение трубно-перитонеального бесплодия лапароскопическим доступом / В.М. Здановский, Л.В. Фандеева // Пробл. репродукции. - 2000. - Т.6, № 3. – С. 48-49.
15. Каленицкая, Л.В. Допплерография шейки матки в режиме 3D-ТВУЗИ для планирования органосохраняющих операций / Л.В. Каленицкая, С.А. Курганов, Н.Е. Махотина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2008. - № 2. – С. 77 – 78.
16. Корженкова, Г.П. Возможности магнитно-резонансной томографии в алгоритме обследования пациентов с заболеваниями молочной железы / Г.П. Корженкова, А.Б. Лукьянченко, Д.И. Зернов // Маммология. - 2006. - №1. – С. 39-45.
17. Кулаков, В.И. Бесплодный брак: Современные подходы к диагностике и лечению. – 3 изд., исправленное и дополненное / В.И. Кулаков, Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – Изд.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 22 с.
18. Курганов, С.А. Эхопозитивное контрастирование в исследовании проходимости и функциональной состоятельности маточных труб, аденомиоза и рубцов миометрия / С.А. Курганов, Н.Е. Махотина, А.Н. Бабко и соавт. // Вестник Новосибирского гос. ун-та. Серия: Биология, клин, медицина. - 2007. - Т. 5, вып. 2. – С. 52 -56.

19. Мартынова, Н.В. Определение диагностической эффективности современных методов визуализации / Н.В. Мартынова, Н.В. Нуднов, И.А. Головина и соавт. // Мед. визуализация. - 2005. - № 1. – С. 140 – 144.
20. Маряшева, Ю.А. Современные аспекты магнитно-резонансной маммографии / О.А. Маряшева, С.П. Морозов, В.Е. Синицын и соавт. // Мед. Визуализация. - 2003. - №4. – С. 83-88.
21. Махотин, А.А. Возможности эхопозитивного контрастирования при ультразвуковой диагностике изменений миометрия / А.А. Махотин, С.А. Курганов, Н.Е. Махотина // Мед.визуализация. - 2006. - № 5. – С. 95-104.
22. Махотина, Н.Е. Ультразвуковая контрастная экспресс-диагностика патологии миометрия: сб. тез. II съезда врачей ультразвуковой диагностики / Н.Е., Махотина, С.А. Курганов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2008. - № 2. – 79 с.
23. Мгалоблишвили, И.Б. Соногистеросальпингография: безвредность и информативность: обзор литературы / И.Б. Мгалоблишвили, К.Р. Осидзе, М.Б. Гваладзе и соавт. // Проблемы репродукции. - 2000. - № 3. – С. 36-44.
24. Медведев, М.В. Диагностические возможности трансвагинальной эхографии, гистеросальпингографии, гистероскопии и эхогистероскопии при подслизистой лейомиомы матки / М.В. Медведев, О.П. Ландеховская, В.В. Щетинин и соавт. // Эхография. - 2002. – С. 35-37.
25. Назаренко, Г.И. Современная диагностика заболеваний молочной железы с использованием передовых медицинских технологий / Г.И. Назаренко, И.В. Юрескул, Е.Г. Богданова и соавт. // Мед. визуализация. - 2003. - №2. – С. 54-63.
26. Назаренко, Т.А. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин / Т.А. Назаренко, Э.Р. Дурянян, С.Г. Перминова // Журнал для практических врачей. Гинекология. - 2004. – Т. 6, № 6. – С. 323–325.
27. Озерская, И.А. Возможности Эхогистеросальпингоскопии в диагностике трубноматочного и перитонеального факторов бесплодия / И.А.

Озерская, М.А. Белоусов, И.Г. Быстрова // Проблемы репродукции. - 2004. – С. 50-53.

28. Папиташвили, А.М. Способ диагностики проходимости маточных труб: Патент № 1156653 / А.М. Папиташвили, В.Г. Кахадзе, М.С. Гигинеишвили. - 1985. Бюл. №6.

29. Подзолкова, Н.М. Бесплодие. Диагностика, современные методы лечения / Н. М. Подзолкова, Ю. А. Колода, М. Ю. Скворцова, Н. Л. Шамугия и соавт. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 21 – 30.

30. Попов, Э.Н. Диагностика патологии полости матки у больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия / Э.Н. Попов, В.С. Корсак. Э.В. Исакова. О.И. Забелкина. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2005. - № 3. – С. 50-53.

31. Прокоп, М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. В 2 томах / М. Прокоп, М. Галански - И: МЕДпресс-информ, 2011. – Т. 1. – С. 120-122.

32. Пшеничникова, Т.Я. Бесплодие в браке / Т.Я. Пшеничникова // Медицина. - 1991. – С. 14–26.

33. Ринк, П.А. Магнитный резонанс в медицине: Основной учебник Европейского форума по магнитному резонансу / П. А. Ринк. - М.: «Гэотад-Мед», 2003. – С. 121-124.

34. Рудакова, Е.Б. Инфекционная патология нижнего отдела половых путей женщины и бесплодие / Е.Б. Рудакова, С.И. Семченко, О.Ю. Панова и соавт.// Гинекология. – 2004. - № 6 (3). - С. 34-38.

35. Савельева, Г.М. Гинекология. Национальное руководство / Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов и соавт. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 332 – 333.

36. Савицкий, Г.А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование) / Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин. - СПб.: Элбис-СПб, 2002. - 172 с.

37. Саидова, Р.А. Фертильность или бесплодие: вопросы и ответы / Р.А. Саидова // РМЖ. – 2002. - № 10 (16). - С. 17-21.
38. Сафина, М.Р. Гистерорезектоскопия: инструкция по применению / М.Р. Сафина, А.В. Правдин. - Минск, 2003. - 24 с.
39. Сергеев, П.В. Контрастные средства / П.В. Сергеев, Ю.А. Поляков, А.Л. Юдин. - М.: Известия, 2007. - 498 с.
40. Серебрянникова, К.Г. Современные возможности диагностики и лечения бесплодия / К.Г. Серебрянникова // Болезни органов репродуктивной системы. – 2004. - № 3. - С. 24-27.
41. Солодкий, В.А. Методы визуализации и контроля организма и его систем / В.А. Солодкий, Р.В. Ставицкий. - М.: ГАРТ, 2009. - 352 с.
42. Солопова, А.Е. Стратификация рисков злокачественности образований яичников. Интеграция МРТ в систему O-RADS / А.Е. Солопова, А.Н. Дудина, В.Г. Быченко соавт. // Акушерство и гинекология. - 2020. - № 9. - С. 28-37.
43. Столярова, И.В. Мультипланарная МРТ в стадировании рака эндометрия / И.В. Столярова, А.А. Станжевский, В.В. Шаракова // Злокачественные опухоли. - 2016. - № 4-S1 (21). - С. 254-255.
44. Столярова, И.В. Результаты эффективности методики диффузионно-взвешенных изображений в диагностике рака эндометрия / И.В. Столярова, Е.К. Яковлева, В.В. Шаракова // Медицинский алфавит. - 2016. - Т. 1, № 25 (288). - С. 47-53.
45. Стрижаков, А.Н. Оперативная гистероскопия / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. – Изд: Династия, 2015. – С. 87-89.
46. Сухих, Г.Т. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 13 с.
47. Сыркашев, Е.М. Современные методы визуализации в стадировании и оценке резектабельности распространенного рака яичников / Е.М. Сыркашев,

А.Е. Солопова, В.Г. Быченко и соавт. // *Акушерство и гинекология*. - 2019. - № 10. - С. 66-74.

48. Труфанов, Г.Е. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии / Г.Е. Труфанов, В.О. Панов. - ЭЛБИ-СПб, 2008. - С. 244-259.

49. Тур-Каспа, А. Ультразвуковая диагностика в репродуктивной медицине / А. Тур-Каспа, Л.А. Штадмауэр. - Изд: ГЭОТАР-Медиа, 2017 – С. 20-23.

50. Фролова, О.Г. Репродуктивное здоровье женщин / О.Г. Фролова. - М.: Медицина, 2004. - № 3 (6). – С. 9-12.

51. Хадсон, Б. Бесплодный брак. / Б. Хадсон, Р.Дж. Пепперелл, К. Вуд. - М.: Медицина, 1986. – 280 с.

52. Шевела, А.И. Новый способ контрастной гистеросальпингосонографии в комплексном исследовании репродуктивной системы женщины / А.И. Шевела, С.А. Курганов, Н.Е. Махотина и соавт. // *Успехи современного естествознания*. – 2006. - № 10. – С. 154-167.

53. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М.И. Ярмолинская, Э.К. Айламазян. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 615 с.

54. Adamson, GD. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation./ GD Adamson // *J. of Endometriosis*. – 2010. - 2(1). – P. 3-6.

55. Alatas, C. Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography / C. Alatas, E. Aksoy, C. Akarsu et al. // *Human reproduction*. - 1997. - 12 (3). – P. 487-490.

56. Alborzi, S. Sonohysterosalpingographic screening for infertile patients / S. Alborzi, S. Dehbashi, R. Khodae // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 2003, Vol.82 (1). - P. 57-62.

57. De Felice C., Porfiri L.M., Savelli S. et al. Infertility in women: combined sonohysterography and hysterosalpingography in the evaluation of the uterine cavity // *Ultraschall. Med.*, 2009, Vol.30 (1). – P.52-57.

58. Asim Kurjak, F. Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology / F. Asim Kurjak, A. Chervenak // Jaypee Brothers Publishers. - 2011. – P. 145-148.

59. Ayida, G. Uterine cavity assessment prior to in vitro fertilization: comparison of transvaginal scanning, saline contrast hysterosonography and hysteroscopy / G. Ayida, P. Chamberlain, D. Barlow et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1997. – 10. – P. 59–62.

60. Balasch, J. Investigation of the infertile couple / J. Balasch // *Human Reproduction.* - 2000. -Vol. 15. - P. 2251-2257.

61. Basak, M. Sixteen-slice multidetector computed tomographic virtual cystoscopy in the evaluation of a patient with suspected bladder tumor and history of bladder carcinoma operation / M. Basak, H. Ozkurt, O. Tanriverdi et al. // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2009. - Vol.33 (6). - P. 867-871.

62. Bernard, J.P. Saline contrast sonohysterography as first line investigation for woman with uterine bleeding / J.P. Bernard, F. Lecuru, C. Darles et al. // *Ultrasound in Obstetrics a. Gynecology.* - 1997. - Vol. 10, № 2. – P. 121 - 125.

63. Boudghene, F.P. Assessment of Fallopian tube patency by HyCoSy: comparison of a positive contrast agent with saline solution / F.P. Boudghene, M. Bazot, Y. Robert // *Ultrasound in Obstetrics a. Gynecology.* – 2001. – 18. – P. 525 – 530.

64. Brill, A.J. Fundamentals of peritoneal access / A.J. Brill, B.M. Cohen // *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* - 2003. – 10. – P. 287-2897.

65. Brosens, I. Bowel injuries during gynaecological laparoscopy / I. Brosens, A. Gordon // *Gynecol. Endosc.* - 2001, Vol.10. – P. 141-145.

66. Brosens, I. The value of salpingoscopy in tubal infertility / I. Brosens // *Reprod. Med. Rev.* - 1996, Vol.5. – P. 1-11.

67. Campbell, S. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) and its future role within the investigation of infertility in Europe / S. Campbell, T.H. Bourne, S.L. Tan et al. // *Ultrasound in Obstetrics a. Gynecology*. - 1994. - Vol. 4. – P. 245-253.
68. Campbell, S. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) and its future role within the investigation of infertility in Europe / S. Campbell, T. Bourne, S. Tan // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 1994, Vol.4. – P. 245-253.
69. Carrascosa, P. Clinical use of 64 - row multislice computed tomography hysterosalpingography in the evaluation of female factor infertility / P. Carrascosa, M. Baronio, C. Capunay // *Fertility a. Sterility*. – 2008. – 90 (5). – P. 1953 - 1958.
70. Carrascosa, P. Row multidetector CT virtual hysterosalpingography / P. Carrascosa, C. Capunay, M. Baronio et al. // *Abdominal Imaging*. – 2009. – 34 (1). – P. 121-133.
71. Carrascosa, P. Virtual hysterosalpingography: experience with over 1000 consecutive patients / P. Carrascosa, C. Capunay, J. Vallejos et al. // *Abdom. Imaging*. – 2010. – 117 p.
72. Casa, A. Transvaginal hydrolaparoscopy vs. conventional laparoscopy for evaluating unexplained primary infertility in women / A. Casa, F. Sesti, M. Marziali // *J. Reprod. Med.* – 2002. – Vol. 47 (8). – P. 617-620.
73. Celik, O. Virtual hysterosalpingography and hysteroscopy: assessment of uterine cavity and fallopian tubes using 64-detector computed tomography data sets / O. Celik, H.M. Karakas, S. Hascalik et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol.93 (7). – P. 2383-2384.
74. Chenia, F. Sonographic hydrotubation using agitated saline: a new technique for improving fallopian tube visualization / F. Chenia, G.J. Hofmeyr, S. Moolla et al. // *Brit. J. of Radiology*. – 1997. – Vol. 70. – P. 833 - 836.
75. Choudhary, S. Unusual imaging appearances of endometriosis / S. Choudhary, N. Fasih, D. Paradatos et al. // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – 192 (6). – P. 1632–1644.

76. Cicinelli, E. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy/ E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti et al. // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2005. – 12(6). – P. 514-518.
77. Cody, D.D. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in CT. Image processing in CT / D.D. Cody // *Radiogr.* – 2002. – V. 22, № 5. – P. 1255–1268.
78. Dabekausen, Y.A. Chlamydia trachomatis antibody testing is more accurate than hysterosalpingography in predicting tubal factor infertility / Y.A. Dabekausen, J.L. Evers, J.A. Land et al. // *Fertility a. Sterility.* – 1994. - Vol. 61. – P. 833 - 837.
79. Damilakis, J. Radiogenic risks from hysterosalpingography / J. Damilakis, J. Grammatikakis, N. Theocharopoulos et al. / *Europ. Radiology.* – 2003. – Vol. 13. – P. 1522- 1528.
80. Degenhardt, F. Hysterosalpingo contrast sonography (Hy Co Sy) for determining tubal patency / F. Degenhardt, S. Jibril, B. Eisenhauer // *Clinic. Radiology.* – 1996. - Vol. 51, suppl. 1. - P. 15-18.
81. Deichert, U. Transvaginal hysterosalpingocontrastsonography (HyCoSy) compared with conventional tubal diagnostics / U. Deichert, R. Schleif, M. van de Sandt et al. // *Hum. Reprod.* – 1989. - Vol. 4. – P. 418 - 424.
82. Dueholm, M. Reproducibility of evaluation of the uterus by transvaginal sonography, hysterosonographic examination, hysteroscopy and magnetic resonance imaging / M. Dueholm, E. Lundorf , J.S. Sorensen et al. // *Hum. Reprod.* – 2002. - V. 17 (1). – P. 195-200.
83. Eldar-Geva, T. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment / T. Eldar-Geva, S. Meagher, D.L. Healy et al. // *FertilSteril.* – 1998. – 70, 4. – P. 687-691.
84. Exacoustos, C. Hysterosalpingo-contrast sonography compared with hysterosalpingography and laparoscopic dye pertubation to evaluate tubal patency / C. Exacoustos, E. Zupi, C. Carusotti et al. // *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* – 2003. – 10. – P. 367–372.

85. Falcone, T. Clinical Reproductive Medicine and Surgery. A Practical Guide / T. Falcone, W.W. Hurd // Springer. – 2007 – P. 340-348.
86. Fayez, J.A. The diagnostic value of hysterosalpingography and hysteroscopy in infertility investigation / J.A. Fayez, G. Mutie, P.J. Schneider // Am J Obstet Gynecol. – 1987. – 156. – P. 558–560.
87. Fleischer, A.C. Sonography in Obstetrics and Gynecology, Principles and Practice/ A.C. Fleischer , E.C.Toy , F.A. Manning et al. // 8th ed. NewYork, NY: McGraw-Hill. – 2018. – P. 1109–1161.
88. Flohr, T.G. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system / T.G. Flohr, C.H. McCollough, H. Bruder et al. // Eur Radiol. – 2006. – 16. – P. 256–268.
89. Freeman-Walsh, C.B. A hybrid radiography/MRI system for combining hysterosalpingography and MRI in infertility patients: initial experience / C.B. Freeman-Walsh, R. Fahrig, A. Ganguly et al. // AJR Am. J. Roentgenol. – 2008. – Vol.190 (2). - P. 157-160.
90. Friberg, A.K. Few Danish pregnant women follow guidelines on periconceptional use of folic acid / A. K. Friberg, F. S. Jorgensen // Danish Medical Journal. - 2015. - Vol. 61, no. 3. – P. 25-27.
91. Frye, R.E. MR Hysterosalpingography: Protocol Development and Refinement for Simulating Normal and Abnormal Fallopian Tube Patency— Feasibility Study with a Phantom1 / R.E. Frye, S.M. Ascher, D. Thomasson // Radiology. – 2000. - 214(1). – P. 107-112.
92. Gabos, P. A comparison of hysterosalpingography and endoscopy in evaluation of tubal function in infertile women / P. A Gabos // Fertility a. Sterility. - 1976. - Vol. 27, № 3. – P. 238-242.
93. Garbin, O. New in hysteroscopy: hysteroscopic morcellators. / O. Garbin, L Schwartz // WebSurg.com. – 2014. - 14(12).

94. Gardner, D.K. Advanced Sperm Selection for ICSI in Textbook of Assisted Reproductive Techniques, Fifth Edition: Volume 1: Laboratory Perspectives / D.K. Gardner, A. Weissman, M. C. Howles et al. // CRC Press. - 2017. – P. 134-140.
95. Glücker, T. Feasibility of dynamic MR-hysterosalpingography for the diagnostic work-up of infertile women / T. Glücker, S. Steimann, J. M. Fröhlich et al. // ActaRadiol. – 2010. - 51 (6). – P. 693-701.
96. Goldberg, J.M. Sonohysterographic evaluation of uterine abnormalities noted on hysterosalpingography / J.M. Goldberg, T. Falcone, M. Attaran // Human Reproduction. - 1997. - Vol. 12, № 10. – P. 2152 - 2160.
97. Gordts, S. Risk and outcome of bowel injury during transvaginal pelvic endoscopy / S. Gordts , A. Watrelot , R. Campo et al. // FertilSteril. – 2001. - 76(6). – P. 1238–1241.
98. Goto, A. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus / A. Goto, S. Takeuchi, K. Sugimura, T. Maruo // Int J Gynecol Cancer. - 2002. – 12. – P. 354–361.
99. Grand, D.J. Contrast-to-noise ratios of liver lesions using subtraction imaging on multiphase 64-detector row CT / D.J. Grand, M. Beland, D. Dupuy // Clin. Radiol. – 2009. - Vol.64 (11). - P. 1075-1080.
100. Gregan, A.C. Patient dosimetry in hysterosalpingography: a comparative study / A.C. Gregan, D. Peach, J.M. McHugo // Br. J. Radiol. - 1998. - Vol. 71, № 850. – P. 1058-1061.
101. Hamerlynck, T.W. Hysteroscopic Removal of Placental Remnants: A Randomized Trial Comparing Hysteroscopic Morcellation With Cold Loop Resectoscopy./ T.W. Hamerlynck, B.C. Schoot, H.A. van Vliet, S. Weyers // Journal of minimally invasive gynecology. - 2015.
102. Hamilton, J.A. Routine use of saline hysterosonography in 500 consecutive, unselected, infertile women/ J.A. Hamilton, A.J. Larson, A.M. Lower et al. // Hum Reprod. – 1998. – 13. – P. 2463–2473.

103. Hamm, B. MRI and CT of the Female Pelvis / B. Hamm, R. Forstner // Springer. - 2007. – P. 36-37.

104. Hassold, T. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew / T. Hassold, P. Hunt // *Curr Opin Pediatr.* – 2009. – 21, 6. – P. 703-708.

105. Hauge, K. Can ultrasound based investigations replace laparoscopy and hysteroscopy in infertility? / K. Hauge, K. Flo, M. Riedhart et al. // *Europ. J. of Obstetrics a. Gynecology a. Reproductive Biology.* - 2000. - Vol. 92. - P. 167 - 170.

106. Heikkinen, H. Transvaginal salpingosonography for the assessment of tubal patency in infertile women: methodological clinical experiences / H. Heikkinen, A. Tekay, E. Volpi et al. / *Fertility a. Sterility.* – 1995. - Vol. 64, № 2. – P. 230 - 234.

107. Holz, K. Ultrasound in the investigation of tubal patency. A meta-analysis of three comparative studies of Echovist-200 including 1007 women / K. Holz, R. Becker, R. Schürmann // *The Bourn Hallex perience. FertilSteril.* – 1999. - 72(4). – P. 610–612.

108. Jansen, F.W. Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational. Study / F.W. Jansen, K. Kapiteyn , T. Trimbos-Kemper et al. // *J Obstet Gynaecol.* – 1997. – 104. – P. 595–600.

109. Jurkovic, D. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies. A comparison with HSG and two-dimensional sonography / D. Jurkovic , A. Geipel , K. Gruboeck et al. // *Radiology.* - 2000.

110. Kalogirou, D. Is color Doppler necessary in the evaluation of tubal patency by hysterosalpingo-contrast sonography / D. Kalogirou, G. Antoniou, D. Botsis et. al. / *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* - 1997. - V. 24(2). – P. 101–103.

111. Keltz, M.D. Sonohysterography for screening in recurrent pregnancy loss / M.D. Keltz, D.L. Olive , A.H. Kim et al. // *Fertil. Steril.* - 1997. - V. 67, № 4. - P. 670-674.

112. Kennedy, S. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis/ S. Kennedy // *Hum. Reprod.* – 2005. - 20(10). – P. 2698-2704.
113. Kerlin, J. Falloposcopic classification and treatment of fallopian tube disease / J. Kerlin, D. Williams, G. SanRoman et al. // *Fertil. Steril.* - 1992.
114. Kleinkauf-Houcken, A. Combining B-mode ultrasound with pulsed wave Doppler for the assessment of tubal patency / A. Kleinkauf-Houcken, B. Hüneke, C.Lindner et al. // *HumReprod.* – 1997. – 12. – P. 2457–2460.
115. Kramer, R. Equivalent dose to organs and tissues in hysterosalpingography calculated with the FAX (Female Adult voXel) phantom / R. Kramer, H. J. Khoury, C. Lopes et al. // *Brit. J. of Radiology.* - 2006. - Vol. 79. – P. 893 - 899.
116. Kriplani, A. Laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome / A. Kriplani, R. Manchanda, N. Agarwal et al. // *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* – 2001. - 8(4). – P. 511-518.
117. Krysiewics, S. Infertility in women: diagnostic evaluation with hysterosalpingography and other imaging techniques / S. Krysiewics / *Am J. Roentgenol.* – 1992. – 159. – P. 253–261.
118. Kupesic, S. Gynecological vaginal sonographic interventional procedures what does color add? / S. Kupesic, A. Kurjak / *Gynaecol. Perinatol.* - 1994. - V. 3. – P. 57 -60.
119. Lang, E.K. Organic vs. Functional obstruction of the fallopian tubes: differentiation with prostaglandin antagonist and B2- mediated hysterosalpingography and selective ostial salpingography / E.K. Lang // *AJR.* - 1991. - V. 157. – P. 77 - 82.
120. Lavy, Y. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hystrosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology / Y. Lavy // *European Journal of Obstetrics & Gynecology [Electronic resource].* - 2004. – Vol.114, № 1.
121. Lindheim, S.R. Hysterosalpingography and sonohysterography: lessons in technique/ S.R. Lindheim, C. Sprague, T.C III. Winter // *AJR Am J Roentgenol.* – 2006. – 186. – P. 24–29.

122. Ludwin, I. Accuracy of hysterosalpingo-foam sonography in comparison to hysterosalpingo-contrast sonography with air/saline and to laparoscopy with dye/ I. Ludwin, A. Ludwin, M. Wiechec et al. // *Hum. Reprod.* – 2017. - 32 (4). – P. 758-769.

123. Marconi, G. Inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) by meloxicam decreases the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in a rat model / G. Marconi, R. Quintana, L. Kopcow et al. // *Fertil. Steril.* - 2008. - Vol. 90, № 4, Suppl. – P. 1511–1516.

124. Marconi, G. Methylene blue dyeing of cellular nuclei during salpingoscopy, a new in-vivo method to evaluate vitality of tubal epithelium / G. Marconi, R. Quintana // *Hum Reprod.* – 1998. - 13(12). – P. 3414-3417.

125. Meulenbroeks, D. Hysteroscopic Tissue Removal Systems: A Randomized In Vitro Comparison / D. Meulenbroeks, T.W. Hamerlynck, S. Saglam-Kara et al. // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2017. - 24(1). – P. 159-164.

126. Mitri, F.F. A clinical comparison of sonographic hydrotubation and hysterosalpingography / F.F. Mitri, A.D. Andronikou, S. Perpinyal et al. // *Brit. J. Obstetrics a. Gynaecology.* – 1991. - Vol. 98, № 10. – P. 1031 – 1036.

127. Mohd Nor, H. Diagnostic image quality of. hysterosalpingography: ionic versus non ionic water soluble iodinated contrast media / H. Mohd Nor, K. Jayapragasam, B. Abdullah // *Biomedical imaging and intervention journal.* – 2009. - 5(3). – P. 29- 28.

128. Mol, B.W. Cost effectiveness of in vitro fertilization and embryo transfer / B.W. Mol, G.J. Bonsel, J.A. Collins et al. // *Fertility a. Sterility.* - 2000. - Vol. 74. – P. 748 -756.

129. Molloy, D. Laparoscopic entry: a literature review and analysis of techniques and complications of primary port entry / D. Molloy, P.D. Kalloo, M. Cooper et al. // *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* – 2002. – 42. – P. 246-54.

130. Munro, M.G. Laparoscopic access: complications, technologies and techniques / M.G. Munro // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2002. – 14. – P. 365–74.

131. Nannini, R. Dynamic Echohysteroscopy: A New Diagnostic Technique in the Study of Female In – fertility / R. Nannini, E. Chelo, F. Branconi et al. // *Acta Europaea Fertilitatis*. – 1981. – 1. – P. 165- 171.

132. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London (UK): RCOG Press. – 2004.

133. Nybo, AM Andersen. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. // AM Andersen Nybo, J. Wohlfahrt, P. Christens et al. // *BMJ*. – 2000. - 320 (7251). – P. 1708-1712.

134. O'Connell, L.P. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: A comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohystrography versus fractional curettage with hysteroscopy / L.P. O'Connell, M.H. Fries, E. Zeringue et al. // *Am J Obstet Gynecol*. – 1998. - 178(5). – P. 956-961.

135. Ott, D.J. *Hysterosalpingography: a text and atlas* / D.J. Ott, J.A. Fayez, R.J. Zagorian // 2nd ed. - Baltimore, Md :Williams a. Wilkins, 1998.- P. 11-27.

136. Pampalona, J.R. A comparison of hysteroscopic mechanical tissue removal with bipolar electrical resection for the management of endometrial polyps in an ambulatory care setting: preliminary results / J.R. Pampalona, M.D. Bastos, G.M. Moreno et al. // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2015. - 22(3). – P. 439-445.

137. Parsons, A.K. *Sonohysterography and sonohysterosalpingography: a text atlas of normal and abnormal findings* / A.K. Parsons, A.C. Fleischer, F.A. Manning, et al. // *Sonography in Obstetrics and Gynecology, Principles and Practice*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001. – P. 1109–1161.

138. Parsons, A.K. Sonohysterography for endometrial abnormalities: preliminary results / A.K. Parsons, J.J. Lense / *J. of Clinic. Ultrasound*. - 1993. - Vol. 21. – P. 87 - 95.

139. Pérez-Utrilla Pérez M. Urinary tract endometriosis: clinical, diagnostic, and therapeutic aspects / M. Pérez-Utrilla Pérez, A. Aguilera Bazán, J.M. Alonso Dorrego et al. // *Urology*. – 2009. - 73 (1). – P. 47–51.

140. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female / *Fertil a. Steril*, 2006. - Vol. 86, suppl. 1. - P. S164-167.

141. Reis, M.M. Hysterosalpingo contrast sonography (HyCoSy) with SH U 454 (Echovist) for the assessment of tubal patency / M.M. Reis, S.R. Soares, M.L. Cancado et al. // *Human Reproduction*. - 1998. - Vol. 13. - P. 3049 - 3052.

142. Roseboom, T.J. The probability of pregnancy after embryo transfer is affected by the age of the patient, cause of infertility, number of embryos transferred and the average morphology score, as revealed by multiple logistic regression analysis / T.J. Roseboom, J.P. Vermeiden, E. Schoute et al. // *Hum Reprod*. - 1995. - 10 (11). - P. 3035-3041.

143. Rouanet, J.P. L'IRM statique et dynamique du plancherpelvienféminin normal et pathologique / J.P. Rouanet, P. Mares, C. Courtieu et al. // *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. - 2000. - 29. - P. 237-41.

144. Sankpal, R.S. Investigation of the uterine cavity and fallopian tubes using three-dimensional saline sonohysterosalpingography / R.S. Sankpal, E. Confino, A. Matzel et al. // *Int J Gynaecol Obstet*. - 2001. - 73(2). - P. 125-129.

145. Schlieff, R. Hysterosalpingo-contrast-sonography: results of a clinical trial with a novel US contrast medium in 120 patients / R. Schlieff, U. Deichert // *Radiology*. - 1991. - 178. - P. 213-215.

146. Shalev, J. Predictive value of transvaginal sonography performed before routine hysteroscopy for evaluation of fertility / J. Shalev, I. Meizner, I. Bar-Hava et al. // *Fertility a. Sterility*. - 2000. - Vol. 73. - P. 412 - 417.

147. Silberzweig, J. E. Transcatheter arterial embolization for pelvic fractures may potentially cause a trail of sequela: gluteal necrosis, rectal necrosis, and lower limb paresis / J. E. Silberzweig // *J. Trauma*. - 2009 - Vol. 67, № 2. - P. 416-417.

148. Strandell, A. A simplified ultrasound based infertility investigation protocol and its implications for patient management / A. Strandell, T. Bourne, C. Bergh [et al.] // *J. of Assist. Reproduction a. Genetics*, 2000. - Vol. 17. - 87 - 92.

149. Sulieman, A. Radiation dose optimisation and risk estimation to patients and staff during hysterosalpingography / A. Sulieman, K. Theodorou, M. Vlychou et al. // *Radiation Protection Dosimetry*. - 2008. - Vol. 128, № 2. – P. 217 - 226.

150. Surrey, E. Microendoscopy of the human fallopian tube / E. Surrey // *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. – 1999. – 6. – P 383–389.

151. Thomas, K. The value of Chlamydia trachomatis antibody testing as part of routine infertility investigations / K. Thomas, L. Coughlin, P.T. Mannion et al. // *Human Reproduction*. - 2000. -Vol. 15. – P. 1079-1082.

152. Tufekci, E.C. Evaluation of tubal patency by transvaginal sonosalpingography / E.C. Tufekci, S. Girit, E. Bayirli et al. // *Fertility a. Sterility*. - 1992. - Vol. 57. – P. 336-340.

153. Ubaldi, F. The role of transvaginal ultrasonography in the detection of pelvic pathologies in the infertility workup / F. Ubaldi, A. Wisanto, M. Camus et al. // *Human Reproduction*. - 1998. - Vol. 13. – P. 331 – 333.

154. Umaria, N. Imaging features of pelvic endometriosis / N. Umaria, J.F. Olliff // *Br. J.Radiol*. – 2001. – 74 (882). – P. 556–562.

155. Unterweger, M. Three-dimensional dynamic MR-hysterosalpingography; a new, low invasive, radiation-free and less painful radiological approach to female infertility/ M. Unterweger , C.D. Geyter, J.M. Fröhlich, et al. // *Hum Reprod*. – 2002. – 17. P. 3138–3141.

156. Valetić, J. Advantages and disadvantages of hysterosonosalpingography in the assessment of the reproductive status of uterine cavity and fallopian tubes / J. Valetić, V. Fenzl, T. Canić et al. // *European Journal of Radiology*. – 2005. - 53(2). – P. 268-273.

157. Verchoven, H. Role of transvaginal hydrolaparoscopy in the investigation of female infertility: a review of 1000 procedure / H. Verchoven, S. Gordts, R. Campo, et al. // *Laparoscopy Review*. – 2004. - Vol. 6 (11). - P. 343-345.

158. Vitale, SG. Hysteroscopic morcellation of submucous myomas: A systematic review / S.G. Vitale, F. Sapia, AMC Rapisarda, G. Valenti et al. // *Biomed Res Int.* – 2017. - 6848250.
159. Watrelot, A. Advances in the assessment of the uterus and fallopian tube function / A. Watrelot, J. Hamilton, J.G. Grudzinskas // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2003. - 17(2). – P. 187–209.
160. Watrelot, A. Evaluation of the performance of hysteroscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology / A. Watrelot, J.M. Dreyfus, J.P. Andine // *Hum Reprod.* – 1999. - 14(3). – P. 707–11.
161. Wladimiroff, J.W. *Ultrasound in obstetrics and gynecology* / J.W. Wladimiroff, S. Eik-Nes // Elsevier. – 2009. – P. 45-51.
162. Yang, J.L. Pain control in outpatient hysteroscopy / J.L. Yang, B. Vollenhoven // *Obstet Gynecol Surv.* – 2002. - 57 (10). – P. 693–702.
163. Yoder, I.C. Hysterosalpingography in the 1990s / I.C. Yoder, D.A. Hall // *American Journal of Roentgenology.* – 1991. – 157(4). – P. 675-83.

Список пациенток

№ п/п	ФИО	№ и/б	Год	№ п/п	ФИО	№ и/б	Год
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	А-ва Ю.Ю.	24257	2020	23.	Т-ва Е.Е.	1378	2019
2.	И-на Д.И.	24254	2016	24.	Л-ва О.Л.	2247	2019
3.	Е-ва Р.В.	34254	2016	25.	М-на О.А.	1558	2019
4.	О-ва Н.С.	35654	2020	26.	П-рн Ч.	20108	2020
5.	Б-ин А.А.	5674	2017	27.	С-ва Ю.И.	7845	2020
6.	Ч-ва Е.А.	55496	2017	28.	И-ва А.В.	4844	2019
7.	А-ва Л.К.	9845	2016	29.	Р-ек К.О.	2991	2016
8.	М-ец Т.Д.	7890	2016	30.	П-ва А.А.	26108	2017
9.	К-ун В.А.	5568	2019	31.	А-ва Н.Ю.	3289	2017
10.	П-ва Е.А.	5128	2019	32.	П-ва В.А.	78991	2017
11.	К-иш Л.Н.	14098	2016	33.	Д-ач Е.Г.	2874	2017
12.	Б-на К.А.	22078	2016	34.	Б-ая З.В.	6375	2017
13.	Т-ко Ю.Е.	16081	2020	35.	Б-ва Л.А.	5694	2017
14.	Б-ва Е.Б.	28027	2019	36.	М-ая М.В.	14242	2017
15.	С-на И.Г.	15101	2020	37.	Р-ва В.В.	2969	2016
16.	С-ва К.Э.	30011	2020	38.	И-ва А.В.	1542	2016
17.	Н-ва Н.В.	1031	2020	39.	Э-ва К.В.	45864	2016
18.	З-ва Я.В.	1113	2019	40.	Я-ва Н.Ю.	1123	2016
19.	М-на Е.В.	31099	2020	41.	Б-он Т.В.	12548	2016
20.	В-не Е.В.	4101	2020	42.	Б-ая Д.Р.	4579	2016
21.	З-ва А.И.	10119	2020	43.	Ф-ич С.А.	7842	2016
22.	К-ва А.А.	7888	2020	44.	К-на С.В.	1541	2016

1	2	3	4	5	6	7	8
45.	И-ва Л.И.	31054	2016	72.	З-на Е.С.	3298	2019
46.	С-на Н.В.	6321	2016	73.	А-ая И.С.	8887	2019
47.	М-ва А.В.	1124	2016	74.	Ф-ва Н.С.	78952	2018
48.	А-ва Д.Б.	5623	2016	75.	А-ва Г.М.	23549	2019
49.	Б-ва О.В.	46332	2019	76.	М-ва Е.Н.	96325	2019
50.	Ш-ва О.В.	7843	2019	77.	У-ва Г.Ш.	4587	2019
51.	Б-ая Е.С.	13694	2019	78.	П-ва И.С.	2572	2018
52.	К-ая Т.Ю.	2523	2019	79.	Г-ко Т.М.	1247	2019
53.	С-ая Н.В.	2113	2019	80.	Е-ва М.М.	3339	2019
54.	Л-ва А.Ш.	56985	2020	81.	Л-ва Н.А.	99854	2019
55.	Г-юк Ю.О.	4465	2020	82.	К-ва Т.И.	88954	2019
56.	В-ич А.В.	28451	2020	83.	Л-ва О.Е.	87111	2019
57.	О-ва М.П.	18994	2020	84.	Л-ге Е.В.	9445	2017
58.	Б-ах Г.Р.	1269	2020	85.	С-ая Д.Ю.	8485	2017
59.	Б-ва Н.В.	8879	2020	86.	К-ко Е.С.	5042	2017
60.	Г-ва А.А.	6382	2020	87.	М-ва А.В.	5347	2017
61.	Б-ва Д.А.	3154	2020	88.	М-ва С.А.	38399	2017
62.	М-ва Е.В.	45666	2019	89.	У-на К.В.	37139	2017
63.	Д-ва М.В.	2655	2019	90.	Д-ва Л.В.	4124	2017
64.	Г-ая Е.В.	29121	2019	91.	Р-ва А.А.	5071	2016
65.	Т-ва С.А.	6189	2019	92.	Р-ва О.В.	2263	2016
66.	Р-ок Е.А.	13649	2019	93.	С-ва И.Н.	7891	2016
67.	Г-на Т.Е.	13587	2019	94.	К-ая В.В.	3700	2016
68.	С-ва Д.В.	2581	2019	95.	Б-уш Е.И.	4297	2016
69.	Ш-ва Н.Т.	2223	2019	96.	Б-на Н.Н.	7736	2016
70.	К-ва А.С.	1247	2019	97.	Т-ва Ю.В.	7768	2016
71.	Ю-ва З.Е.	9965	2019	98.	С-ва Е.В.	4470	2017

1	2	3	4	5	6	7	8
99.	Х-ва Е.А.	2228	2017	126.	Р-на О.Ф.	22236	2018
100.	В-ва Т.В.	58485	2017	127.	А-ва Б.О.	69291	2018
101.	З-на А.Ю.	13884	2017	128.	М-ва Т.В.	14357	2018
102.	Ч-ая Е.В.	1455	2016	129.	Г-ва М.С.	14528	2018
103.	У-ва Е.Н.	16594	2017	130.	Л-ва Е.К.	74622	2018
104.	А-ва Г.С.	14948	2017	131.	Х-на Н.А.	77223	2018
105.	Г-ей Е.И.	14774	2017	132.	Ф-ва Ю.Н.	84839	2018
106.	М-на О.В.	45198	2016	133.	П-на К.К.	88583	2018
107.	А-ва Т.Н.	8648	2016	134.	В-на Ю.Д.	89363	2018
108.	П-ва А.С.	8987	2016	135.	К-на К.Н.	11599	2019
109.	О-ва О.В.	9863	2016	136.	В-на О.А.	44741	2018
110.	К-ва М.Н.	3566	2016	137.	К-ва Г.В.	1288	2017
111.	Р-ва Т.А.	8966	2016	138.	А-ва М.В.	1394	2017
112.	Б-ит А.В.	4417	2016	139.	К-ва М.И.	8478	2018
113.	Д-ая К.В.	58223	2018	140.	Ч-ва Е.М.	1424	2018
114.	С-на Е.А.	57896	2018	141.	К-на Е.А.	1571	2018
115.	К-ва Е.Ю.	54124	2018	142.	Р-ва Т.С.	1168	2018
116.	Т-ва А.П.	13861	2018	143.	Ж-ва Н.А.	4479	2018
117.	С-ва Д.А.	13891	2018	144.	П-рь С.В.	7712	2018
118.	Т-на И.Ю.	18695	2018	145.	М-оз А.А.	7969	2018
119.	Б-на Н.Л.	24966	2018	146.	К-ва Е.В.	2327	2018
120.	Т-уо М.С.	23079	2018	147.	Л-на И.Н.	49635	2018
121.	Ж-ва Ф.П.	21078	2018	148.	С-ва О.Ю.	48962	2018
122.	Б-ва А.А.	19111	2018	149.	Б-ва Е.В.	57488	2018
123.	Я-ва О.И.	2304	2018	150.	Ш-ва М.С.	44423	2018
124.	П-ук Е.В.	1102	2018	151.	В-ва М.В.	6993	2018
125.	Б-на Л.В.	1125	2016	152.	Б-ок Е.С.	5120	2018

1	2	3	4	5	6	7	8
153.	Д-ук Е.А.	89528	2018				